

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin.

Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita sofor ċari, ark trijangolari, b'wiċċ ċatt u bit-truf imċanfrin. Fuq naħa waħda hemm imnaqqxa s-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim, fuq in-naħa l-oħra hemm imnaqqxa "10/5" (id-daqsijiet tal-pillola: 8 mm fuq kull naħa).

Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita roża ċari, ark trijangolari, b'wiċċ ċatt u bit-truf imċanfrin. Fuq naħa waħda hemm imnaqqxa s-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim, fuq in-naħa l-oħra hemm imnaqqxa "25/5" (id-daqsijiet tal-pillola: 8 mm fuq kull naħa).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Glyxambi, kombinazzjoni ta' doża fissa ta' empagliflozin u linagliptin, huwa indikat f'adulti li għandhom 18-il sena u iktar b'dijabete mellitus ta' tip 2:

- biex itejjeb il-kontroll glicemiku meta metformin u/jew sulfonilurea (SU) u wieħed mill-monokomponenti ta' Glyxambi ma jagħtux kontroll glicemiku adegwat
- meta jkun digà qed jiġu ttrattati bil-kombinazzjoni ħielsa ta' empagliflozin u linagliptin.

(Ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1 għal tagħrif disponibbli dwar il-kombinazzjonijiet studjati)

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija pillola waħda miksija b'rita ta' Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin flimkien ma' 5 mg linagliptin) darba kuljum.

F'pazjenti li jittolleraw din id-doża tal-bidu u li jehtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, id-doża tista' tiġi miżjuda għal pillola waħda miksija b'rita ta' Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin flimkien ma' 5 mg linagliptin) darba kuljum.

Meta Glyxambi jintuża flimkien ma' metformin, id-doża ta' metformin għandha titkompla.

Meta Glyxambi jintuża flimkien ma' sulfonilurea jew ma' insulina, doża iktar baxxa ta' sulfonilurea jew insulina għandha tiġi kkunsidrata biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

Pazjenti li jaqilbu minn empagliflozin (jew 10 mg jew 25 mg doża ta' kuljum) u linagliptin (5 mg doża ta' kuljum) għal Glyxambi għandhom jingħataw l-istess doża ta' kuljum ta' empagliflozin u linagliptin fil-kombinazzjoni tad-doża fissa bħal dik tal-pilloli separati.

### Doži maqbuża

Jekk wieħed jinsa jieħu doża, u jkun għad baqa' 12-il siegħa jew iżjed sad-doża li jmiss, id-doża għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar. Id-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu. Jekk wieħed jinsa jieħu doża, u jkun għad baqa' inqas minn 12-il siegħa sad-doża li jmiss, id-doża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għad-doża minsija.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliewi*

L-effikaċja glicemika ta' empagliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliewi. Għat-tnaqqis tar-riskju kardjovaskulari bħala żieda ma' standard ta' kura, għandha tintuża doża ta' 10 mg empagliflozin darba 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'aktarx mhux preżenti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glicemiku, għandha tiġi kkunsidrata ž-żieda ta' sustanzi oħra kontra l-iperglicemija. Għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża skont l-eGFR jew CrCL irreferi għal Tabella 1.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża<sup>a</sup>

eGFR [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] jew CrCL [ml/min]	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	Ibda b'10 mg.  F'pazjenti li jittolleraw 10 mg u li jehtieġu kontroll glicemiku addizzjonali, id-doża tista' tiżdied għal 25 mg.	5 mg  Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal linagliptin.
45 sa <60	Ibda b'10 mg. <sup>b</sup>  Kompli b'10 mg f'pazjenti li diġà qed jieħdu empagliflozin.	
30 sa <45	Ibda b'10 mg. <sup>b</sup>  Kompli b'10 mg f'pazjenti li diġà qed jieħdu empagliflozin. <sup>b</sup>	
<30	Empagliflozin mhuwiex rakkomandat.	

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

<sup>b</sup> pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u marda kardjovaskulari stabbilita

Glyxambi m'għandux jintuża f'pazjenti li għandhom marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, *end stage renal disease*) jew f'pazjenti fuq id-dijalisi, għax m'hemmx biżżejjed *data* dwar empagliflozin biex issostni l-użu f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat.

L-esponiment ta' empagliflozin jiżdied f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u l-esperjenza terapewtika f'pazjenti bħal dawn hija limitata (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, Glyxambi mhux rakkomandat għall-użu f'din il-popolazzjoni.

#### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ abbażi tal-età. Madankollu, il-funzjoni tal-kliewi u r-riskju ta' żvojtjar tal-volum għandhom jitqiesu f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Glyxambi f'pazjenti pedjatriki b'età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. Prova klinika ma stabbilixxiet l-effikaċja ta' linagliptin f'pazjenti pedjatriki b'età minn 10 snin sa 17-il sena (ara sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2). Għalhekk, it-trattament ta' tfal u adolexxenti b'Glyxambi mhux rakkomandat. Glyxambi ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriki b'età ta' inqas minn 10 snin.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli ta' Glyxambi huma għal użu orali u jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojti fi kwalunkwe hin tal-jum f'intervalli regolari. Il-pilloli jridu jinbelgħu sħaħ mal-ilma.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, jew għal kwalunkwe impeditur ieħor ta' Kotrasportatur-2 ta' Sodium-Glucose (SGLT2), jew għal kwalunkwe impeditur ta' Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

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

#### Ketoacidozi dijabetika

Każijiet rari ta' ketoacidozi dijabetika (DKA, diabetic ketoacidosis) inklużi każijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, ġew irrapportati f'pazjenti trattati b'impedituri 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'dozi oġhla ta' empagliflozin.

Ir-riskju ta' DKA jrid jitqies fil-każ ta' sintomi mhux tipiċi bħal nawsja, rimettar, anoressija, uġiġħ addominali, għatx kbir, diffikultà fit-tehid tan-nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu jew ngħas. Pazjenti għandhom jiġu vvalutati għall-ketoacidozi minnufih jekk isehhu 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.

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

Qabel tibda l-kura b'empagliflozin, il-fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu joħolqu predispożizzjoni għall-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 teħid limitat tal-ikel jew deidrazzjoni severa, pazjenti li d-dożi tal-insulina tagħhom jonqsu u pazjenti b'żieda fil-htigijiet ta' insulina minhabba mard mediku akut, kirurgija jew abbuż ta' alkohol. Impedituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

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

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

#### Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti li għandhom eGFR taħt 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl < 60 mL/min, id-doża ta' kuljum ta' empagliflozin/linagliptin hija limitata għal 10 mg/5 mg (ara sezzjoni 4.2). Empagliflozin/linagliptin mhux rakkomandat meta l-eGFR tkun taħt 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CrCl tkun taħt 30 mL/min. Empagliflozin/linagliptin m'għandux jintuża f'pazjenti b'ESRD jew f'pazjenti fuq dijalisi. M'hemmx biżżejjed *data* biex issostni l-użu f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2, 5.1 u 5.2).

#### Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi

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

- qabel il-bidu ta' empagliflozin/linagliptin 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.

#### Ħsara fil-fwied

Kien hemm rapporti ta' każijiet ta' ħsara b'empagliflozin fil-fwied fi provi kliniċi. 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  $\geq$  30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) kemm flimkien ma' albumina fl-awrina kif ukoll mingħajrha. Pazjenti b'albumina fl-awrina jistgħu jibbenefikaw aktar minn trattament b'empagliflozin.

## Riskju ta' żvojtat tal-volum

Abbażi tal-mod ta' azzjoni tal-impedituri ta' SGLT2, diġuresi osmotika li takkompanja glukosurja terapewtika tista' twassal għal tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demm (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk għandha tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti li għalihom tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ikkaġunat minn empagliflozin jista' jkun ta' riskju, bħal pazjenti li għandhom mard kardjovaskulari magħruf, pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija kontra l-pressjoni għolja (eż. thiazide u diġuretiċi "loop", ara sezzjoni 4.5) 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-demm, testijiet tal-laboratorju li jinkludu ematokrit) u l-elettroliti huwa rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu empagliflozin. Waqfien temporanju tat-trattament b'Glyxambi għandu jiġi kkunsidrat sakemm it-telf ta' fluwidu jiġi kkoreġut.

## Anzjani

Kien irrappurtat riskju oġhla ta' reazzjonijiet avversi ta' żvojtat tal-volum f'pazjenti li għandhom 75 sena u iktar, ittrattati b'empagliflozin, b'mod speċjali b'25 mg/jum (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk għandha tingħata attenzjoni speċjali għat-tehid tal-volum tagħhom fil-każ ta' għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jista' jwassal għal żvojtat tal-volum (eż. diġuretiċi, inibituri tal-ACE).

## Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Fi provi kliniċi bi Glyxambi, l-inċidenza ta' infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kien globalment simili bejn pazjenti ttrattati bi Glyxambi u l-pazjenti ttrattati b'empagliflozin jew linagliptin. Il-frekwenzi kienu komparabbli għall-inċidenza ta' infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju fil-provi kliniċi b'empagliflozin (ara sezzjoni 4.8).

F'gabra ta' provi double-blind ikkontrollati bi placebo ta' 18 sa 24 ġimgħa, il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bħala każ avvers kienet simili f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin 25 mg u placebo u oġhla f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin 10 mg (ara sezzjoni 4.8). Kienu rrappurtati każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju inklużi pajelonefrite u urosepsis f'pazjenti kkurati b'empagliflozin. Pijelonefrite u urosepsi ma kinux irrappurtati mill-provi kliniċi f'pazjenti ttrattati b'Glyxambi. Madanakollu, interruzzjoni temporanja ta' Glyxambi għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju.

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

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irrappurtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri SGLT2. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurġiku urġenti u trattament antibijotiku.

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

## Amputazzjonijiet ta' parti t'isfel tar-riglejn

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

## Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

Minhabba l-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' empagliflozin, pazjenti li jkunu qed jieħdu Glyxambi ser jittestjaw pożittivi għall-glukożju fl-urina tagħhom.

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

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

## Pankreatite akuta

L-użu ta' impedituri ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) gie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Pankreatite akuta kienet osservata f'pazjenti li jieħdu linagliptin. Fi prova dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali (CARMELINA) b'perjodu medjan ta' 2.2 snin, kienet irrappurtata pankreatite akuta aġġudikata f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta.

Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Glyxambi għandu jitwaqqaf; jekk pankreatite akuta tiġi kkonfermata, Glyxambi m'għandux jinbada mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' pankreatite.

## Pemfigojd bulluża

Pemfigojd bulluża kienet osservata f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu linagliptin. Fil-prova CARMELINA, pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti li kienu fuq trattament b'linagliptin u fl-ebda pazjent fuq il-placebo. Jekk ikun hemm suspett ta' pemfigojd bulluża, Glyxambi għandu jitwaqqaf.

## Użu ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija.

Empagliflozin u linagliptin bhala aġenti uniċi wrew inċidenza ta' ipoglicemija mqabbla ma' placebo meta użati waħedhom jew flimkien ma' mediċini oħra kontra d-dijabete li mhumiex magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija (eż. metformin, thiazolidinediones). Meta użati flimkien ma' mediċini kontra d-dijabete magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija (eż. sulphonylureas u/jew insulina), l-inċidenza ta' ipoglicemija taż-żewġ aġenti żdiedet (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda *data* dwar ir-riskju ipoglicemiku ta' Glyxambi meta użat ma' insulina u/jew sulphonylurea. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod attent meta Glyxambi jintuża flimkien ma' mediċini kontra d-dijabete. Tnaqqis fid-doża ta' sulphonylurea jew insulina, tista' tiġi kkunsidrata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini b'Glyxambi u prodotti mediċinali oħra; madankollu, studji bħal dawn twettqu bis-sustanzi attivi individwali. Fuq il-bażi tar-riżultati tal-istudji farmakokinetiċi, ma hu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Glyxambi meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali preskritti b'mod komuni, hlief daww imsemmija hawn taħt.

## Interazzjonijiet farmakodinamiċi

### Insulina u sulfonylureas

L-insulina u sulfonylureas jistgħu jgħollu r-riskju ta' ipoglicemija. Għalhekk, għandha mnejn tkun meħtieġa doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sulfonylureas biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta tintuża ma' Glyxambi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

### Dijuretici

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

## Interazzjonijiet farmakokinetika

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

Empagliflozin jitneħħa l-aktar f'forma mhux mibdula. Frazzjoni żgħira hija metabolizzata permezz ta' uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases (UGT); għalhekk, mhu mistenni l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' impedituri ta' UGT fuq empagliflozin (ara sezzjoni 5.2). 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 monitoraġġ tal-kontroll glicemiku biex jiġi stmat ir-rispons għal Glyxambi.

L-għoti flimkien 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 ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

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

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

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

### Effetti ta' empagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

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

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



### L-effetti ta' prodotti medicinali oħrajn fuq linagliptin

L-ġħoti flimkien ta' rifampicin naqqas l-esponiment ta' linagliptin b'40%, li jissuġġerixxi li l-effikaċċja ta' linagliptin tista' tonqos meta jingħata flimkien ma' induttur potenti ta' P-glikoproteina (P-gp) jew ta' isożom (CYP) taċ-ċitokrom P450 CYP3A4, b'mod partikolari jekk dawn jingħataw għal żmien twil (ara sezzjoni 5.2). L-ġħoti flimkien ma' induttori qawwija oħrajn ta' P-gp u CYP3A4, bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin, ma ġiex studjat.

L-ġħoti flimkien ta' doża waħda orali ta' 5 mg ta' linagliptin u dozi orali multipli ta' 200 mg ta' ritonavir, impeditur potenti ta' P-glikoproteina u CYP3A4, żiedu l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' linagliptin b'madwar id-doppju u t-tripplu, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet mhux imwaħħla, li normalment ikunu inqas minn 1% tad-doża terapewtika ta' linagliptin, żiedu b'4 sa 5 darbiet wara l-ġħoti flimkien ma' ritonavir. Simulazzjonijiet tal-konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma fl-istat fiss bi u mingħajr ritonavir urew li ż-żieda fl-espożizzjoni mhux se tkun assoċjata ma' żieda fl-akkumulazzjoni. Dan it-tibdil fil-farmakokinetika ta' linagliptin ma kienx ikkunsidrat li kien klinikament rilevanti. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti mhux se jkunu mistennija ma' impedituri oħrajn ta' P-glikoproteina / CYP3A4.

Studji ta' interazzjoni li saru fuq voluntiera b'saħħithom jissuġġerixxu li l-farmakokinetika ta' linagliptin ma kinux influwenzati bl-ġħoti flimkien ta' metformin u glibenclamide.

### L-effetti ta' linagliptin fuq prodotti medicinali oħrajn

Linagliptin hu impeditur kompettitiv dġħajjef u impeditur minn dġħajjef sa moderat ibbażat fuq mekkanizmu ta' isożima CYP CYP3A4, iżda ma jimpedixxi isożimi oħrajn ta' CYP. Mhux induttur ta' isożimi ta' CYP. Linagliptin hu substrat ta' P-glikoproteina, u jinibixxi t-trasport ta' digoxin li jsir permezz ta' P-glikoproteina b'potenza baxxa.

Linagliptin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin, glibenclamide, simvastatin, pioglitazone, warfarin, digoxin, empagliflozin jew kontraċettivi orali u pprova evidenza *in vivo* ta' propensità baxxa biex jikkawża interazzjonijiet bejn il-mediċini ma' substrati ta' CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp u t-trasportatur katajoniku organiku (OCT).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' empagliflozin u linagliptin f'nisa tqal. Studji fuq l-animali wrew li empagliflozin u linagliptin jġħaddu mis-sekonda waqt l-aħħar perijodu tat-tqala, imma ma jindikawx effetti diretti jew indiretti li jistgħu jkunu ta' ħsara fir-rigward ta' żvilupp embrijoniku bikri b'empagliflozin jew linagliptin (ara sezzjoni 5.3). Studji f'animali b'empagliflozin wrew effetti avversi fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni hu preferribli li Glyxambi ma jintuzax fil-perijodu tat-tqala.

### Treddiġh

M'hemmx taġħrif disponibbli dwar l-eliminazzjoni ta' empagliflozin u linagliptin fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* mhux klinika disponibbli mill-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' empagliflozin u linagliptin fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li għadha titwieled u ftit akbar ma jistax jiġi eskluż. Glyxambi m'għandux jintuza waqt it-treddiġh.

### Fertilità

Ma saret l-ebda prova dwar il-fertilità fil-bniedem b'Glyxambi jew bis-sustanzi attivi individwali tiegħu. Studji mhux klinici b'empagliflozin u linagliptin bħala aġenti uniċi ma jurux effetti diretti jew indiretti li jaġħmlu ħsara fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Glyxambi għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti għandhom jiġu avżati biex jieħdu l-prekawzjonijiet sabiex tiġi evitata l-ipoglicemija waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni, b'mod partikolari meta Glyxambi jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali kontra d-dijabete li jikkawżaw ipoglicemija (eż, insulina u analogi, sulfonilureas).

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti kienet infezzjoni tal-passaġġ urinarju (7.5% b'Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin u 8.5% b'Glyxambi 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) (ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji kienu ketoacidożi (< 0.1%), pankreatite (0.2%), sensittività eċċessiva (0.6%), u ipoglicemija (2.4%) (ara sezzjoni 4.4).

B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà ta' Glyxambi kien f'konformità mal-profil tas-sigurtà tas-sustanzi attivi individwali (empagliflozin u linagliptin). L-ebda reazzjonijiet avversi oħra ma kienu identifikati b'Glyxambi.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi murija fit-tabella hawn taħt (ara Tabella 2) huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u huma bbażati fuq il-profil tas-sigurtà ta' monoterapija b'empagliflozin u linagliptin. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma mfissra b'ħala 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 ( $< 1/10\ 000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni Komuni Komuni Rari	Infezzjoni tal-passaġġ urinarju <sup>1,*</sup> (inklużi pajelonefrite u urosepsis) <sup>4</sup> Monilijasi vaginali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra <sup>1,*</sup> Nażofaringite <sup>2</sup> Fasciitis nekrotika tal-perineum (Kankrena ta' Fournier) <sup>#</sup>
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni Mhux komuni	Sensittività eċċessiva <sup>2</sup> Anġjoedema <sup>3,4</sup> , urtikarja <sup>3,4</sup>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni Komuni Rari	Ipoglicemija (meta ntuża ma' sulfonilurea jew mal-insulina) <sup>*</sup> Għatx Ketoacidożi dijabetika <sup>4,#</sup>
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	Żvojtjar tal-volum <sup>1,*b</sup>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Soghla <sup>2</sup>
Disturbi gastro-intestinali	Komuni Mhux komuni Rari	Stitikezza Pankreatite <sup>2</sup> Ulċeri fil-ħalq <sup>3</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Komuni Mhux magħrufa	Ħakk <sup>1</sup> Raxx <sup>3,4</sup> Pemfigojd bulluża <sup>2,a</sup>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni Mhux komuni Rari hafna	Żieda fil-mġhodija tal-awrina <sup>1,*</sup> Disurja <sup>1</sup> Nefrite tubulointerstizjali <sup>4</sup>
Investigazzjonijiet	Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni	Żieda fl-amylase <sup>2</sup> Żieda fil-lipase <sup>2</sup> Żieda fl-ematokrit <sup>1,5</sup> Żieda fil-lipidi fis-serum <sup>1,6</sup> Żieda fil-kreatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari <sup>1,*</sup>

<sup>1</sup> derivata mill-esperjenzi b'empagliflozin

<sup>2</sup> derivata mill-esperjenzi b'linagliptin

<sup>3</sup> derivata mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'linagliptin

<sup>4</sup> derivata mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'empagliflozin

<sup>5</sup> Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 3.3% u 4.2% għal Glyxambi 10 mg/5 mg u 25 mg/5 mg, rispettivament, mqabbla ma' 0.2% għal placebo. Fi prova klinika b'empagliflozin, il-valuri tal-ematokrit reġġu lura għall-valuri tal-linja bażi wara perjodu ta' segwitu ta' 30 jum wara li twaqqaf it-trattament.

<sup>6</sup> Żidiet fil-perċentwal tal-medja mil-linja bażi għal Glyxambi 10 mg/5 mg u 25 mg/5 mg kontra placebo, rispettivament, kienu kolesterol totali 3.2% u 4.6% kontra 0.5%; kolesterol HDL 8.5% u 6.2% kontra 0.4%; kolesterol LDL 5.8% u 11.0% kontra 3.3%; trigliceridi -0.5% u 3.3% kontra 6.4%.

<sup>a</sup> Fil-prova CARMELINA (ara sezzjoni 5.1), pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u fl-ebda pazjent ittrattat bil-placebo.

<sup>b</sup> *Data* miġbura mill-provi ta' empagliflozin f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb (fejn nofs il-pazjenti kellhom dijabete mellitus tat-tip 2) uriet frekwenza oghla ta' tnaqqis fil-volum ("komuni hafna": 11.4% għal empagliflozin kontra 9.7% għal placebo)

<sup>#</sup> ara sezzjoni 4.4

<sup>\*</sup> għal informazzjoni addizzjonali ara s-subartikolu hawn taħt

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

### *Ipoglicemija*

Fi provi kliniċi miġbura ta' Glyxambi f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u kontroll glicemiku mhux adegwat fuq sfond ta' metformin, il-frekwenza tal-avvenimenti ipoglicemiċi rapportati kienet 2.4%. L-inċidenza ta' avvenimenti ipoglicemiċi konfermati kienet baxxa (< 1,5%). Ma kien hemm l-ebda differenza notevoli tal-inċidenza f'pazjenti ttrattati b'qawwiet ta' doża differenti ta' Glyxambi mqabbla mat-ttrattament b'empagliflozin jew linagliptin.

Pazjent wieħed mogħti Glyxambi kellu avveniment ipoglicemiku kbir (definit bħala avveniment li jeħtieġ għajjnuna) ikkonfermat (definit minn investigatur) fil-provi attivi jew ikkontrollati bi placebo (frekwenza ġenerali 0,1%).

Ibbażat fuq l-esperjenza b'empagliflozin u linagliptin, hija mistennija zieda fir-riskju ta' ipoglicemija bit-ttrattament konkomitanti ta' insulina u/jew sulfonylurea (ara sezzjoni 4.4 u l-informazzjoni hawn taħt)

### *Ipoglicemija b'empagliflozin*

Il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija fl-isfond fil-provi rispettivi u kienet simili għal empagliflozin u placebo bħala monoterapija, b'metformin bħala terapija aġġuntiva, u pioglitazone +/- metformin bħala terapija aġġuntiva. Il-frekwenza ta' pazjenti b'ipoglicemija żdiedet f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin mqabbla ma' placebo meta mogħti bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, placebo: 8.4%), terapija aġġuntiva għal insulina bażali +/- metformin u +/- sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 19.5%, empagliflozin 25 mg: 28.4%, placebo: 20.6 waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg u 25 mg: 36.1%, placebo 35.3% fuq prova ta' 78 ġimgħa), u terapija aġġuntiva għal insulina MDI flimkien ma' jew mingħajr metformin (empagliflozin 10 mg: 39.8%, empagliflozin 25 mg: 41.3%, placebo: 37.2% waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg: 51.1%, empagliflozin 25 mg: 57.7%, placebo: 58% matul prova ta' 52 ġimgħa).

### *Ipoglicemija maġġuri b'empagliflozin (avvenimenti li jeħtieġu għajjnuna)*

Il-frekwenza ta' pazjenti b'ipoglicemija maġġuri kienet baxxa (< 1%) u simili għal empagliflozin u placebo bħala monoterapija, b'metformin +/- sulfonylurea bħala terapija aġġuntiva, u pioglitazone +/- metformin bħala terapija aġġuntiva.

Il-frekwenza ta' pazjenti b'avvenimenti ipoglicemiċi maġġuri żdiedet f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin mqabbla ma' placebo meta mogħti bħala terapija aġġuntiva ma' insulina bażali +/- metformin u +/- 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), u terapija aġġuntiva għal insulina MDI flimkien ma' jew mingħajr metformin (empagliflozin 10 mg: 1.6%, empagliflozin 25 mg: 0.5%, placebo: 1.6% waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata u matul prova ta' 52 ġimgħa).

### *Ipoglicemija b'linagliptin*

L-iktar każ avvers irrappurtat b'mod frekwenti fi provi kliniċi b'linagliptin kienet ipoglicemija osservata bil-kombinazzjoni tripla, linagliptin flimkien ma' metformin flimkien ma' sulfonylurea (22.9% kontra 14.8% fil-placebo).

Ipoglicemiji fil-provi kkontrollati bi placebo (10.9%; N= 471) kienu ħfief (80%; N= 384), moderati (16.6%; N= 78) jew severi (1.9%; N= 9) fl-intensità tagħhom.

### Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Fi provi kliniċi b'Glyxambi, ma kien hemm l-ebda differenza notevoli fil-frekwenza ta' infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju f'pazjenti ttrattati b'Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8.5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7.5%) mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'empagliflozin u linagliptin. Il-frekwenzi kienu komparabbli ma' dawk irrapportati mill-provi kliniċi b'empagliflozin (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Fil-provi b'empagliflozin, il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata kienet simili f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin 25 mg u placebo (7.0% u 7.2%) u oġġla f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin 10 mg (8.8%). Bhal 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 tal-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienet simili għal placebo għal rapporti ta' intensità ħafifa, moderata u severa. L-infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar f'pazjenti nisa ttrattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' placebo, iżda mhux fl-irġiel.

### Monilijasi vaginali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra<sup>a</sup>

Fi provi kliniċi b'Glyxambi, infezzjonijiet ġenitali f'pazjenti ttrattati b'Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3.0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2.5%) kienu rapportati aktar frekwentement milli għal linagliptin iżda inqas frekwentement milli għal empagliflozin. B'mod ġenerali, il-frekwenzi għal Glyxambi kienu komparabbli ma' dawk irrapportati mill-provi kliniċi b'empagliflozin.

Fi provi b'empagliflozin, monilijasi vaginali, vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali oħra kienu rapportati bi frekwenza akbar għal empagliflozin 10 mg (4.0%) u empagliflozin 25 mg (3.9%) meta mqabbel ma' placebo (1.0%). Dawn l-infezzjonijiet kienu rapportati bi frekwenza akbar għal empagliflozin mqabbla ma' placebo f'pazjenti nisa, u d-differenza fil-frekwenza kienet inqas komuni f'pazjenti rġiel. L-infezzjonijiet fil-passaġġ ġenitali kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità, l-ebda minnhom ma kienu ta' intensità severa.

### Żieda fil-mgħodija tal-awrina

Fi provi kliniċi b'Glyxambi, zieda fil-mgħodija tal-awrina f'pazjenti ttrattati b'Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2.6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1.4%) kienu rapportati aktar frekwentement milli għal linagliptin iżda bi frekwenza simili milli għal empagliflozin. B'mod ġenerali, il-frekwenzi għal Glyxambi kienu komparabbli ma' dawk irrapportati mill-provi kliniċi b'empagliflozin.

Fi provi kliniċi b'empagliflozin, ġiet osservata zieda fil-mogħdija tal-awrina (li jinkludi t-termini mfissra minn qabel ta' pollakijurja, polijurja u nokturja) bi frekwenza oġġla f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.5%, empagliflozin 25 mg: 3.3%) meta mqabbla ma' placebo (1.4%). Iż-żieda fil-mogħdija tal-awrina kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rapportata kienet komparabbli bejn placebo u empagliflozin (< 1%)

### Żvojtjar tal-volum

Fi provi kliniċi b'Glyxambi, ma kien hemm l-ebda differenza notevoli fil-frekwenza ta' żvojtjar tal-volum f'pazjenti ttrattati b'Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0.4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0.8%) mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'empagliflozin u linagliptin. Il-frekwenzi kienu komparabbli ma' dawk irrapportati mill-provi kliniċi b'empagliflozin.

Fi provi kliniċi b'empagliflozin, il-frekwenza globali ta' żvojtjar tal-volum (li jinkludi termini mfissra minn qabel ta' pressjoni tad-demem (ambulatorja) mnaqqsa, pressjoni tad-demem sistolika mnaqqsa, deidrazzjoni, pressjoni baxxa, ipovolemja, pressjoni baxxa meta tqum minn pożizzjoni ta' serħan u sinkope) kienet simili f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0.6%, empagliflozin 25 mg: 0.4%) u placebo (0.3%). Il-frekwenza ta' żvojtjar tal-volum kienet oġġla f'pazjenti li għandhom 75 sena jew akbar ittrattati b'empagliflozin 10 mg (2.3%) jew empagliflozin 25 mg (4.3%) meta mqabbla ma' placebo (2.1%).

### Żieda fil-kreġatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari

Fi provi kliniċi b'Glyxambi, il-frekwenza ta' pazjenti b'żieda fil-kreġatinina fid-demm (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0.4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) u tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0.4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0.6%) kienet komparabbli ma' dawk rapportati mill-provi kliniċi b'empagliflozin.

Fi provi kliniċi b'empagliflozin, il-frekwenza globali ta' pazjenti b'żieda fil-kreġatinina fid-demm u tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari kienet simili bejn empagliflozin u placebo (żieda fil-kreġatinina fid-demm: empagliflozin 10 mg 0.6%, empagliflozin 25 mg 0.1%, placebo 0.5%; tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari: empagliflozin 10 mg 0.1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0.3%).

### Anzjani

Fi provi kliniċi, dsatax-il pazjent li għandhom 75 sena u iktar kienu ttrattati b'Glyxambi. L-ebda pazjent ma kellu iktar minn 85 sena. Il-profil tas-sigurtà ta' Glyxambi ma kienx differenti fl-anzjani. Fuq il-bażi tal-esperjenzi b'empagliflozin, pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' żvojtjar tal-volum (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

B'mod globali, fi provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'età minn 10 snin sa 17-il sena, il-profil tas-sigurtà ta' empagliflozin jew linagliptin kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta. Madankollu, kien hemm rati globali oġhla ta' ipoglicemija għall-pazjenti fil-grupp ta' empagliflozin miġbur f'daqqa meta mqabbel mal-placebo (empagliflozin 10 mg u 25 mg, miġbur f'daqqa: 23.1%, placebo: 9.4%). L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma kien sever jew kien jeħtieġ assistenza.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

Fi provi kliniċi b'kontroll doži waħdenin ta' sa 800 mg empagliflozin (ekwivalenti għal 32 darba aktar mill-oġhla doża rakkomandata għal kuljum) f'voluntieri b'saħħithom u doži multipli ta' kuljum ta' sa 100 mg empagliflozin (ekwivalenti għal 4 darbiet aktar mill-oġhla doża rakkomandata għal kuljum) f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 ma wrew l-ebda tossiċità. Empagliflozin żied l-eliminazzjoni ta' glukożju fl-awrina li wassal għal żieda fil-volum ta' awrina. Iż-żieda osservata fil-volum ta' awrina ma kienet dipendenti fuq id-doża. M'hemmx esperjenza b'doži ta' aktar minn 800 mg fil-bnedmin.

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati f'individwi b'saħħithom, doži waħidhom ta' sa 600 mg ta' linagliptin (ekwivalenti għal 120 darba aktar mid-doża rakkomandata) kienu ġeneralment ittollerati tajjeb. M'hemmx esperjenza b'doži ta' aktar minn 600 mg fil-bnedmin.

### Trattament

F'każ ta' doża eċċessiva, hu raġonevoli li jintużaw il-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, eż., jitneħħa l-materjal mhux assorbit mill-apparat gastrointestinali, jintuża monitoraġġ kliniku u jinbdew miżuri kliniċi kif ikun meħtieġ.

It-tnehhija ta' empagliflozin bl-emodijalisi ma gietx studjata. Linagliptin mhuwiex mistenni li jitneħħa bi grad terapewtikament sinifikanti mill-emodijalisi jew dijalisi peritoneali.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu l-glukożju fid-demm, Kodiċi ATC: A10BD19

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Glyxambi jikkombina żewġ prodotti mediċinali kontra l-iperglicemija b'mekkaniżmi t'azzjoni kumplementari biex itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2: empagliflozin, impeditur tal-kotrasportatur-2 ta' Sodium-Glucose (SGLT2), u linagliptin, impeditur ta' DPP-4.

#### Empagliflozin

Empagliflozin huwa impeditur riversibbli, qawwi ħafna ( $IC_{50}$  ta' 1.3 nmol) kompetitiv u selettiv ta' SGLT2. Empagliflozin ma jimpedixxix trasportaturi oħra tal-glukożju importanti għat-trasport ta' glukożju għal ġot-tessuti periferali u huwa 5 000 darba aktar silettiv għal SGLT2 kontra SGLT1, it-trasportatur ewlieni responsabbli għall-assorbiment ta' glukożju fl-imsaren.

SGLT2 jesprimi ruħu sew fil-kliewi, filwaqt li ftessuti oħra jew huwa nieqes jew jinstab ftit li xejn. Huwa responsabbli, bħala t-trasportatur predominanti, għar-riassorbiment ta' glukożju mill-filtrat glomerulari lura għal ġoċ-ċirkolazzjoni. F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u iperglicemija, ammont oġġla ta' glukożju jiġi ffiltrat u assorbit lura.

Empagliflozin itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 billi jnaqqas l-assorbiment mill-ġdid ta' glukożju fil-kliewi. L-ammont ta' glukożju li jitneħħa mill-kliewi permezz ta' dan il-mekkaniżmu glukuretiku huwa dipendenti fuq il-koncentrazzjoni ta' glukożju fid-demm u GFR. L-impediment ta' SGLT2 f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 u iperglicemija jwassal għal eliminazzjoni eċċessiva ta' glukożju 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' glukożju fl-awrina żdiedet immedjatament wara l-ewwel doża ta' empagliflozin u hija kontinwa fuq intervall ta' dożagġ ta' 24 siegħa. Żieda fl-eliminazzjoni ta' glukożju fl-awrina kienet miżmuma fl-aħħar tal-perijodu ta' trattament ta' 4 ġimgħat, b'medja ta' madwar 78 g/jum. L-eliminazzjoni ta' glukożju fl-awrina rriżultat fi tnaqqis immedjat fil-livelli ta' glukożju fil-plażma f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

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

## Linagliptin

Linagliptin hu impeditur ta' DPP-4, enzima li hi involuta fl-inattivazzjoni tal-ormoni ta' incretin GLP-1 u GIP (peptide-1 jixbah lil glucagon, polypeptide insulinotropiku dipendenti fuq il-glukożju). Dawn l-ormoni malajr jiġu ddegradati mill-enzima DPP-4. Iż-żewġ ormoni ta' incretin huma involuti fir-regolazzjoni fiżjoloġika tal-omeostażi tal-glukożju. Incretins jitnixxu f'livell bażali baxx matul il-jum u l-livelli jiżdiedu immedjatament wara l-ikel. GLP-1 u GIP iżidu l-bijosintesi tal-insulina u t-tnixxija miċ-ċelluli beta pankreatiċi fil-preżenza ta' livelli normali u għolja ta' glukożju fid-demm. Flimkien ma' dan, GLP-1 inaqqas ukoll it-tnixxija ta' glucagon minn ċelluli alpha pankreatiċi, u dan jirriżulta fi tnaqqis tal-produzzjoni ta' glukożju fil-fwied. Linagliptin jeħel b'mod effettiv ħafna ma' DPP-4 b'mod reversibbli u għaldaqstant iwassal għal żieda sostnuta u t-titwil tal-livelli attivi ta' incretin. Linagliptin iżid, b'mod dipendenti fuq il-glukożju, it-tnixxija tal-insulina u jnaqqas it-tnixxija ta' glucagon, u b'hekk jirriżulta f'titjib globali fl-omeostażi tal-glukożju. Linagliptin jeħel b'mod selettiv ma' DPP-4 u juri selettività ta' > 10,000 darba aktar kontra attività ta' DPP-8 jew DPP-9 *in vitro*.

## Effikaċja klinika u sigurtà

Total ta' 2 173 pazjent b'dijabete mellitus ta' tip 2 u kontroll glicemiku mhux adegwat kienu ttrattati fi provi kliniċi sabiex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Glyxambi; 1 005 pazjenti kienu ttrattati b'Glyxambi 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin jew 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin. Fi provi kliniċi, pazjenti kienu tratatti għal sa 24 jew 52 ġimgha.

## Glyxambi bħal terapija agġuntiva mal-metformin

Fi prova b'disinn fattoriku, pazjenti li ma għandhomx kontroll adegwat fuq metformin kienu ttrattati għal 24 ġimgha b'Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg jew linagliptin 5 mg. It-trattament b'Glyxambi rriżulta f'titjib statistikament rilevanti f'HbA<sub>1c</sub> (ara Tabella 3) u glukożju fil-plażma fi stat sajjem (FPG, fasting plasma glucose) mqabbel ma' linagliptin 5 mg kif ukoll imqabbel ma' empagliflozin 10 mg jew 25 mg. Glyxambi pprova wkoll titjib statistikament rilevanti fil-piż tal-ġisem imqabbel ma' linagliptin 5 mg.



Tabella 3 Il-parametri tal-effikaċja fi prova klinika li qabblat Glyxambi mas-sustanzi attivi individwali bħala terapija aġġuntiva f'pazjenti li ma għandhomx kontroll adegwat fuq metformin.

	<b>Glyxambi 25 mg/5 mg</b>	<b>Glyxambi 10 mg/5 mg</b>	<b>Empagliflo zin 25 mg</b>	<b>Empagliflo zin 10 mg</b>	<b>Linagliptin 5 mg</b>
<b>Punt aħhari primarju: HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 ġimgha</b>					
<b>Għadd ta' pazjenti analizzati</b>	<b>134</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>137</b>	<b>128</b>
Linja bażi medja (SE)	7.90 (0.07)	7.95 (0.07)	8.02 (0.07)	8.00 (0.08)	8.02 (0.08)
Bidla mil-linja bażi f'Ġimgha 24 <sup>1</sup> :					
- medja aġġustata <sup>2</sup> (SE)	-1.19 (0.06)	-1.08 (0.06)	-0.62 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.70 (0.06)
Mqabbel ma' empagliflozin <sup>1</sup> :	kontra 25 mg	kontra 10 mg	--	--	--
- medja aġġustata <sup>2</sup> (SE)	-0.58 (0.09) -0.75, -0.41	-0.42 (0.09) -0.59, -0.25			
- 95.0% CI	< 0.0001	< 0.0001			
- valur p					
Mqabbel ma' linagliptin 5 mg <sup>1</sup> :			--	--	--
- medja aġġustata <sup>2</sup> (SE)	-0.50 (0.09) -0.67, -0.32	-0.39 (0.09) -0.56, -0.21			
- 95.0% CI	< 0.0001	< 0.0001			
- valur p					

<sup>1</sup> L-aħhar osservazzjoni li għet imexxija 'l quddiem (LOCF, last observation carried forward) (qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku)

<sup>2</sup> Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi u stratifikazzjoni

Fis-sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel li għandhom HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi ikbar jew ugħali għal 8.5%, it-tnaqqis mil-linja bażi fl-HbA<sub>1c</sub> b'Glyxambi 25 mg/5 mg kien -1.8% f'ġimgha 24 (p < 0.0001 kontra linagliptin 5 mg, p < 0.001 kontra empagliflozin 25 mg) u b'Glyxambi 10 mg/5 mg -1.6% (p < 0.01 kontra linagliptin 5 mg, n.s. kontra empagliflozin 10 mg).

B'mod ġenerali, l-effetti fuq it-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> osservat f'ġimgha 24 inżammu sa ġimgha 52.

#### Empagliflozin f'pazjenti mingħajr kontroll adegwat fuq metformin u linagliptin

F'pazjenti mingħajr kontroll adegwat fuq l-ogħla dozi ttollerati ta' metformin, linagliptin 5 mg bit-tikketta miftuħa kien miżjud għal 16-il ġimgha. F'pazjenti mingħajr kontroll adegwat wara dan il-perjodu ta' 16-il ġimgha, pazjenti li ngħataw trattament double-blind jew b'empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg jew placebo għal 24 ġimgha. Wara dan il-perjodu double-blind, it-trattament b'empagliflozin 10 mg u empagliflozin 25 mg ta' titjib statistikament sinifikanti f'HbA<sub>1c</sub>, FPG u l-piż tal-ġisem imqabbel ma' placebo; il-pazjenti kollha komplew it-trattament b'metformin u linagliptin 5 mg matul il-prova. Numru ikbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti b'HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi ≥ 7.0% trattati biż-żewġ dozi ta' empagliflozin kisbu HbA<sub>1c</sub> fil-mira ta' < 7% mqabbla mal-placebo (ara Tabella 4). Wara trattament ta' 24 ġimgha b'empagliflozin, kemm il-pessjoni tad-demem sistolika kif ukoll dik dijastolika naqsu, -2.6/-1.1 mmHg (n.s. kontra placebo għal SBP u DBP) għal empagliflozin 25 mg u -1.3/-0.1 mmHg (n.s. kontra placebo għal SBP u DBP) għal empagliflozin 10 mg.

Wara 24 ġimgħa, ntuzat terapija ta' salvataġġ f'4 (3.6%) pazjenti ttrattati b'empagliflozin 25 mg u f'2 (1.8%) pazjenti ttrattati b'empagliflozin 10 mg, mqabbla ma' 13-il (12.0%) pazjent ttrattati bi placebo (il-pazjenti kollha kienu fuq trattament fl-isfond ta' metformin + linagliptin 5 mg).

Tabella 4 Il-parametri tal-effikaċja fil-prova klinika li qabblat empagliflozin ma' placebo bhala terapija aġġuntiva f'pazjenti li ma għandhomx kontroll adegwat fuq metformin u linagliptin 5 mg.

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg <sup>1</sup>	Empagliflozin 25 mg <sup>1</sup>	Placebo <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 ġimgħa<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
Linja bażi (medja)	7.97	7.97	7.96
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.65	-0.56	0.14
Mqabbel ma' placebo (medja aġġustata) (95% CI) <sup>2</sup>	-0.79 (-1.02, -0.55) p< 0.0001	-0.70 (-0.93, -0.46) p< 0.0001	
<b>Piż tal-Ġisem-24 ġimgħa<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
Linja bażi (medja) f'kg	88.4	84.4	82.3
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-3.1	-2.5	-0.3
Mqabbel ma' placebo (medja aġġustata) (95% CI) <sup>1</sup>	-2.8 (-3.5, -2.1) p< 0.0001	-2.2 (-2.9, -1.5) p< 0.0001	
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% b'HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ≥ 7% - 24 ġimgħa<sup>4</sup></b>			
N	100	107	100
Pazjenti (%) li jiksbu A1C < 7%	37.0	32.7	17.0
Mqabbel ma' placebo (proporzjon tal-probabilita') (95% CI) <sup>5</sup>	4.0 (1.9, 8.7)	2.9 (1.4, 6.1)	

<sup>1</sup> Pazjenti magħżula b'mod każwali għall-gruppi ta' empagliflozin 10 mg jew 25 mg kienu qed jirċievu Glyxambi 10 mg/5 mg jew 25 mg/5 mg bi trattament fl-isfond b'metformin

<sup>2</sup> Pazjenti magħżula b'mod każwali għall-gruppi ta' placebo flimkien ma' linagliptin 5 mg bi trattament fl-isfond b'metformin

<sup>3</sup> Il-mudelli ta' effetti mhallta għal kejl ripetut (MMRM, mixed-effects models for repeated measurements) fuq FAS (OC) jinkludu HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi, eGFR (MDRD) tal-linja bażi, ir-reġjun ġeografiku, it-trattament fiż-żjara, u l-interazzjoni tat-trattament fiż-żjara. Għal FPG, huwa inkluz ukoll l-FPG tal-linja bażi. Għall-piż, huwa inkluz ukoll il-piż tal-linja bażi.

<sup>4</sup> Mhux evalwat għal rilevanza statistika; mhux parti mill-proċedura ta' ttestjar sekwenzjali għall-punti aħharin sekondarji

<sup>5</sup> Ir-rigressjoni loġistika fuq FAS (NCF) tinkludi HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi, eGFR (MDRD) tal-linja bażi, ir-reġjun ġeografiku u t-trattament; ibbażat fuq pazjenti b'HbA<sub>1c</sub> ta' 7% u iktar fil-linja bażi

Fis-sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel li għandhom HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi ikbar jew ugwali għal 8.5%, it-tnaqqis mil-linja bażi fl-HbA<sub>1c</sub> b'empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg kien -1.3% f'ġimgħa 24 (p< 0.0001 kontra placebo u linagliptin 5 mg) u b'empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg -1.3% f'ġimgħa 24 (p< 0.0001 kontra placebo u linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg f'pazjenti minghajr kontroll adegwat fuq metformin u empagliflozin 10 mg jew empagliflozin 25 mg

F'pazjenti minghajr kontroll adegwat fuq l-oghla dozi tollerati ta' metformin, empagliflozin 10 mg jew empagliflozin 25 mg bit-tikketta mikxufa kien miżjud għal 16-il ġimgha. F'pazjenti minghajr kontroll adegwat wara dan il-perjodu ta' 16-il ġimgha, pazjenti li ngħataw trattament double-blind jew b'linagliptin 5 mg jew placebo għal 24 ġimgha. Wara dan il-perjodu double-blind, it-trattament fiż-żewġ popolazzjonijiet (metformin + empagliflozin 10 mg u metformin + empagliflozin 25 mg) b'linagliptin 5 mg ta' titjib statistikament sinifikanti f'HbA<sub>1c</sub>, mqabbel ma' placebo; il-pazjenti kollha komplew it-trattament b'metformin u empagliflozin matul il-prova. Numru ikbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti b'HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi ≥ 7.0% u ttrattati b'linagliptin kisbu HbA<sub>1c</sub> fil-mira ta' < 7% mqabbla mal-placebo (ara Tabella 5).

Tabella 5 Il-parametri tal-effikaċja fi provi kliniċi li qabblu Glyxambi 10 mg / 5 mg ma' empagliflozin 10 mg kif ukoll Glyxambi 25 mg / 5 mg ma' empagliflozin 25 mg bħala terapija aġġuntiva f'pazjenti li ma għandhomx kontroll adegwat fuq empagliflozin 10 mg/25 mg u metformin.

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 ġimgha<sup>1</sup></b>				
N	122	125	109	108
Linja bażi (medja)	8.04	8.03	7.82	7.88
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.53	-0.21	-0.58	-0.10
Mqabbel ma' placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.32 (-0.52, -0.13) p= 0.0013		-0.47 (-0.66, -0.28) p< 0.0001	
<b>Pazjenti (%) li jiksbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% b'HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ≥ 7% - 24 ġimgha<sup>2</sup></b>				
N	116	119	100	107
Pazjenti (%) li jiksbu HbA <sub>1c</sub> < 7%	25.9	10.9	36.0	15.0
Mqabbel ma' placebo (proporzjon tal-probabilita) (95% CI) <sup>3</sup>	3.965 (1.771, 8.876) p= 0.0008		4.429 (2.097, 9.353) p< 0.0001	

Pazjenti magħżula b'mod każwali għall-grupp ta' linagliptin 5 mg kienu qed jirċievu jew pilloli kombinati b'doża fissa ta' Glyxambi 10 mg/5 mg u metformin jew pilloli kombinati b'doża fissa ta' Glyxambi 25 mg/5 mg u metformin; pazjenti magħżula b'mod każwali għall-grupp tal-placebo kienu qed jirċievu placebo u empagliflozin 10 mg u metformin jew placebo u empagliflozin 25 mg u metformin

<sup>1</sup> Il-mudelli MMRM fuq FAS (OC) jinkludu HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi, eGFR (MDRD) tal-linja bażi, ir-reġjun ġeografiku, it-trattament fiż-żjara, u l-interazzjoni tat-trattament fiż-żjara. Għal FPG, huwa inkluz ukoll l-FPG tal-linja bażi.

<sup>2</sup> Mhux evalwat għal rilevanza statistika; mhux parti mill-proċedura ta' ttestjar sekwenzjali għall-punti ahharin sekondarji

<sup>3</sup> Ir-rigressjoni logistika fuq FAS (NCF) tinkludi HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi, eGFR (MDRD) tal-linja bażi, ir-reġjun ġeografiku u t-trattament; ibbażat fuq pazjenti b'HbA<sub>1c</sub> ta' 7% u iktar fil-linja bażi

## Sigurtà kardjovaskulari

### Prova dwar ir-rizultat kardjovaskulari ta' Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME)

Il-prova double-blind, ikkontrollata bi placebo EMPA-REG OUTCOME qabblet dozi miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg ma' placebo bhala terapija addizzjonali għat-terapija ta' trattament standard f'pazjenti b'dijabete tip 2 u b'mard kardjovaskulari stabbilit. B'kollox ġew ittrattati 7 020 pazjent (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2,342, placebo: 2 333) u ġew segwiti għal medjan ta' 3.1 snin. L-età medja kienet ta' 63 sena, l-HbA<sub>1c</sub> medju kien ta' 8.1%, u 71.5% kienu rġiel. Fil-linja bażi, 74% tal-pazjenti kienu qegħdin jiġu ttrattati b'metformin, 48% bl-insulina, u 43% b'sulfonylurea. Madwar nofs il-pazjenti (52.2%) kellhom eGFR ta' 60-90 ml/min/1.73 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'Ġimgha 12, kien osservat titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mal-linja bażi ta' 0.11% (0.02) fil-grupp tal-placebo, u 0.65% (0.02) u 0.71% (0.02) fil-gruppi ta' empagliflozin 10 u 25 mg. Wara l-ewwel 12-il ġimgha il-kontroll glicemiku tjejb indipendentement mit-trattament investigat. Għallhekk, l-effett naqas f'Ġimgha 94, b'titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA<sub>1c</sub> ta' 0.08% (0.02) fil-grupp tal-placebo, u 0.50% (0.02) u 0.55% (0.02) fil-gruppi ta' empagliflozin 10 u 25 mg.

Empagliflozin kien superjuri fil-prevenzjoni tal-punt ta' tmiem ikkombinat primarju ta' mewta kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, meta mqabbel ma' placebo. L-effett tat-trattament kien xprunat bi tnaqqis sinifikanti fil-mewt kardjovaskulari mingħajr ebda bidla sinifikanti f'infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali. It-tnaqqis ta' mwiet kardjovaskulari kien komparabbli għal empagliflozin 10 mg u 25 mg u kkonfermat b'sopravivenza ġenerali mtejba (ara Tabella 6). L-effett ta' empagliflozin fuq il-punt finali primarju kombinat ta' mewta CV, MI mhux fatali, jew puplesija mhux fatali kien fil-biċċa l-kbira indipendenti mill-kontroll glicemiku jew mill-funzjoni tal-kliwi (eGFR) u ġeneralment kien konsistenti fil-kategoriji ta' eGFR kollha sa eGFR ta' 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fl-istudju EMPA-REG OUTCOME.

Tabella 6 Effett tat-trattament għall-punt ta' tmiem kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mortalità tiegħu<sup>a</sup>

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

CV = kardjovaskulari, MI = infart mijokardijaku

<sup>a</sup> Sett trattat (TS - Treated set), jiġifieri pazjenti li rċevew għallinqas doża waħda tal-medicina tal-prova

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

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

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

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

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

#### *Nefropatija*

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

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

#### *Prova dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA)*

Il-prova *double-blind*, ikkontrollata bil-placebo CARMELINA evalwat is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin kontra l-placebo bħala żieda ma' terapija ta' kura standard f' pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 u b' riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew renali stabbilit. Total ta' 6 979 pazjent kienu ttrattati (linagliptin 5 mg: 3 494, placebo: 3 485) u segwiti għal medjan ta' 2.2 snin. Il-popolazzjoni tal-prova kienet tinkludi 1 211-il pazjent (17.4%) b' età ta'  $\geq 75$  sena, l-HbA<sub>1c</sub> medja kienet ta' 8.0%, 63% kienu rġiel. Madwar 19% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' 45-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 28% ta' 30-45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 15% ta' <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Linagliptin ma żiedx ir-riskju tal-punt finali kkombinat ta' mewt CV, infart mijokardijaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali (MACE-3) [HR=1.02; (CI ta' 95% 0.89, 1.17); p=0.0002 għal nuqqas ta' inferjorità], jew ir-riskju tal-punt finali kkombinat ta' mewt tal-kliewi, ESRD, tnaqqis sostnut ta' 40% jew aktar fl-eGFR [HR=1.04; (CI ta' 95% 0.89, 1.22)]. Fl-analizi għall-progressjoni tal-albuminurja (bidla minn albuminurja normali għal mikro- jew makroalbuminurja, jew minn mikroalbuminurja għal makroalbuminurja) il-proporzjon ta' periklu stmat kien ta' 0.86 (CI ta' 95% 0.78, 0.95) għal linagliptin kontra l-placebo. Barra minn hekk, linagliptin ma żiedx ir-riskju ta' dħul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb [HR=0.90; (CI ta' 95% 0.74, 1.08)]. Ma kienet osservata l-ebda żieda fir-riskju ta' mewt CV jew mortalità minn kull kawża.

*Data* dwar is-sigurtà minn din il-prova kienet konformi mal-profil tas-sigurtà preċedenti magħruf ta' linagliptin.

#### *Prova b' linagliptin dwar is-sigurtà kardjovaskulari (CAROLINA)*

CAROLINA kienet prova *double-blind* bi grupp parallel li evalwat is-sigurtà kardjovaskulari ta' linagliptin kontra glimepiride bħala żieda ma' terapija ta' kura standard f' pazjent bid-dijabete tat-tip 2 u b' riskju CV miżjud. Total ta' 6 033 pazjent kienu ttrattati (linagliptin 5 mg: 3 023, glimepiride 1 mg sa 4 mg: 3 010) u segwiti għal medjan ta' 6.25 sena. L-età medja kienet ta' 64 sena, HbA<sub>1c</sub> medja kienet ta' 7.15%, u 60% kienu rġiel. Madwar 19% tal-popolazzjoni kellhom eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Il-prova kienet maħsuba biex turi nuqqas ta' inferjorità għall-punt finali kardjovaskulari primarju li kien kompost mill-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari jew infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) mhux fatali jew puplesija mhux fatali (3P-MACE). Linagliptin ma żiedx ir-riskju tal-punt finali kkombinat ta' mewt CV, infart mijokardijaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali (MACE-3) [Proporzjon ta' periklu (HR - *Hazard Ratio*)=0.98; (CI ta' 95% 0.84, 1.14); p<0.0001 għal nuqqas ta' inferjorità], meta miżjud ma' kura standard f' pazjenti adulti b' dijabete tat-tip 2 b' riskju CV akbar meta mqabbel ma' glimepiride (ara Tabella 7).

Tabella 7 Avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE - *major adverse cardiovascular events*) u mortalità skont il-grupp ta' trattament fil-prova CAROLINA

	Linagliptin 5mg		Glimepiride (1-4mg)		Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3023		3010		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**
Mortalità minn kull kawża	308 (10.2)	16.8	336 (11.2)	18.4	0.91 (0.78,1.06)
Mewt CV	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81, 1.24)
Dħul l-isptar minħabba insufficjenza tal-qalb	112 (3.7)	6.4	92 (3.1)	5.3	1.21 (0.92, 1.59)

\* PY=snin ta' pazjent

\*\* Test fuq nuqqas ta' inferjorità biex juri li l-oghla limitu ta' CI ta' 95% għall-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3

### Popolazzjoni pedjatrika

Glyxambi mhux rakkomandat għall-użu fi tfal taħt it-18-il sena peress li s-sigurtà u l-effettività ma ġewx determinati (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' empagliflozin 10 mg b'żieda possibbli fid-doża għal 25 mg jew ta' linagliptin 5 mg darba kuljum ġew studjati fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 fi studju double-blind, randomised, ikkontrollat bi placebo u bi grupp parallel (DINAMO) fuq medda ta' 26 ġimgħa, b'perjodu ta' estensjoni tas-sigurtà double-blind bi trattament attiv sa 52 ġimgħa. L-HbA1c medja kienet ta' 8.03% fil-linja bażi. Il-punt finali primarju tal-istudju kien il-bidla fl-HbA1c mil-linja bażi sa tmiem is-26 ġimgħa, irrispettivament mis-salvataġġ glicemiku jew mit-twaqqif tat-trattament.

#### *Empagliflozin*

Empagliflozin kien superjuri għall-placebo biex inaqqas l-HbA1c. Id-differenza fit-trattament tal-bidla medja aġġustata fl-HbA1c bejn empagliflozin u placebo kienet ta' -0.84% (CI ta' 95% -1.50, -0.19; p=0.0116). Il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c mil-linja bażi f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin (N=52) kienet ta' -0.17% u 0.68% f'pazjenti ttrattati bi placebo (N=53).

#### *Linagliptin*

It-trattament b'linagliptin ma pprovdix titjib sinifikanti fl-HbA1c. Id-differenza bejn it-trattament tal-bidla medja aġġustata fl-HbA1c bejn linagliptin u placebo kienet ta' -0.34% (CI ta' 95% -0.99, 0.30; p=0.2935). Il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c mil-linja bażi kienet ta' 0.33% f'pazjenti ttrattati b'linagliptin u 0.68% f'pazjenti ttrattati bi placebo.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Ir-rata u l-limitu ta' assorbiment ta' empagliflozin u linagliptin f' Glyxambi huma ekwivalenti għall-bijodisponibbiltà ta' empagliflozin u linagliptin meta mogħtija bhala pilloli individwali. Il-farmakokinetika ta' empagliflozin u linagliptin bhala aġenti uniċi kienu karatterizzati b' mod estensiv f' individwi b' saħħithom u pazjenti b' dijabete ta' tip 2. Il-farmakokinetika kienet generalment simili f' individwi b' saħħithom u f' pazjenti b' dijabete ta' tip 2.

Glyxambi wera effett simili mal-ikel b'has-sustanzi attivi individwali. Glyxambi għalhekk jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### Empagliflozin

#### Assorbiment

Wara l-ghoti mill-halq, empagliflozin gie 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' fazi rapida ta' distribuzzjoni u fazi terminali relattivament bil-mod. Il-plażma fl-istat fiss medju tal-erja taħt il-kurva tal-ħin tal-konċentrazzjoni (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.

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

#### Distribuzzjoni

Il-volum fi-istat fiss apparenti ta' distribuzzjoni kien stmat li hu 73.8 l skont l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Wara l-ghoti ta' soluzzjoni orali ta' [ $^{14}C$ ]-empagliflozin lil voluntiera b' saħħithom, it-tqassim ta' ċelluli ħomor tad-demem 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 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-medicina. Studji *in vitro* jissuġerixxu li r-rotta prinċipali ta' metabolizmu ta' empagliflozin fil-bniedem hi l-glukuronidazzjoni permezz ta' uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, u UGT1A9.

#### Eliminazzjoni

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' empagliflozin kienet stmata li hi ta' 12.4 sigħat u t-tneħħija mill-halq apparenti kienet ta' 10.6 l/sieġha. Il-varjabilitajiet bejn individwu u ieħor u dawk residwali għat-tneħħija mill-halq ta' empagliflozin kienu 39.1% u 35.8% rispettivament. B' dożaġġ ta' darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' empagliflozin intlaħqu sal-ħames doża. B' mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazzjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plażma, giet osservata fl-istadju fiss.

Wara l-ghoti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [ $^{14}C$ ]-empagliflozin lil voluntiera b' saħħithom, madwar 96% tar-radjuattività marbuta mal-medicina giet eliminata fl-ippurgar (41%) jew fl-awrina (54%). Il-maġġoranza ta' radjuattività marbuta mal-medicina rkuprata mill-ippurgar kienet tal-medicina oriġinali li ma nbidlietx u madwar nofs ir-radjuattività marbuta mal-medicina li giet eliminata mill-urina kienet tal-medicina oriġinali mhux mibdula.

## Linagliptin

### Assorbiment

Wara l-ghoti mill-halq ta' doża ta' 5 mg lil voluntiera b'saħħithom jew pazjenti, linagliptin ġie assorbit malajr, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $T_{max}$  medjan) li seħħew 1.5 sigħat wara d-doża.

Wara l-ghoti darba kuljum ta' dożaġġ ta' 5 mg ta' linagliptin, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu sat-tielet doża. L-AUC fil-plażma ta' linagliptin żdiedet b'madwar 33% wara doži ta' 5 mg fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża. Il-koeffiċjenti ta' varjazzjoni fl-individwi nfishom u bejn l-individwi għall-AUC ta' linagliptin kienu żgħar (12.6% u 28.5%, rispettivament). Minhabba t-twaħħil dipendenti fuq il-koncentrazzjoni ta' linagliptin ma' DPP-4, il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażati fuq l-espożizzjoni totali mhijiex lineari; filfatt l-AUC tal-plażma totali ta' linagliptin żdiedet b'mod inqas minn dak proporzjonali għad-doża filwaqt li l-AUC mhux imwaħħla tiżdied bejn wieħed u iehor b'mod proporzjonali għad-doża.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' linagliptin hi ta' madwar 30%. L-ghoti flimkien ta' ikla b'livell għoli ta' xaħam ma' linagliptin, tawwal iż-żmien biex jintlaħaq is- $C_{max}$  b'saħħtejn u baxxa s- $C_{max}$  bi 15%, iżda l-ebda influwenza fuq l-AUC  $_{0-72}$  siegħa ma ġiet osservata. L-ebda effetti klinikament rilevanti tat-tibdil fis- $C_{max}$  u t- $T_{max}$  mhu mistenni; għalhekk linagliptin jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Il-koncentrazzjonijiet  $AUC_{\tau,ss}$  u  $C_{max,ss}$  fil-plażma fi stat fiss ta' linagliptin kienu 153 nmol\*hr/L u 12.9 nmol/L għal linagliptin 5 mg darba kuljum għal 7 ijiem.

### Distribuzzjoni

B'riżultat tat-twaħħil mat-tessut, il-medja apparenti tal-volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss wara doża waħda ta' 5 mg ta' linagliptin ġol-vina għal persuni b'saħħithom hu ta' madwar 1,110 litri, li jindika li linagliptin jiġi d-distribwit b'mod estensiv fit-tessut. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma ta' linagliptin jiddependi mill-koncentrazzjoni, u jonqos minn madwar 99% f'1 nmol/L għal 75-89% f' $\geq 30$  nmol/L, li jirrifletti saturazzjoni tat-twaħħil ma' DPP-4 maż-żieda fil-koncentrazzjoni ta' linagliptin. F'koncentrazzjonijiet għolja, fejn DPP-4 ikun saturat għal kollox, 70-80% ta' linagliptin wehel ma' proteini oħra fil-plażma li mhumiex DPP-4, u għaldaqstant 30-20% ma kinux imwaħħlin fil-plażma.

### Bijotrasformazzjoni

Wara doża ta' [ $^{14}$ C]-linagliptin orali ta' 10 mg, madwar 5% tar-radjuattività ġiet eliminata fl-awrina. Il-metaboliżmu għandu rwol subordinat fl-eliminazzjoni ta' linagliptin. Metabolit ewlieni wieħed b'esponiment relattiv ta' 13.3% ta' linagliptin fl-istat fiss, ġie osservat u nstab li kien farmakoloġikament inattiv u għaldaqstant ma jikkontribwixxix għall-attività impeditorja ta' DPP-4 fil-plażma ta' linagliptin.

### Eliminazzjoni

Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' linagliptin jonqsu b'mod trifażiku b'half-life terminali twila (half-life terminali għal linagliptin ta' iktar minn 100 siegħa), li fil-biċċa l-kbira hi relatata mal-irbit saturabbli u ssikkat ta' linagliptin ma' DPP-4 u ma jikkontribwixxux għall-akkumulazzjoni tal-prodott mediċinali. Il-half-life effettiva għall-akkumulazzjoni ta' linagliptin, kif stabbilit mill-ghoti mill-halq ta' doži multipli ta' 5 mg ta' linagliptin, hi ta' madwar 12-il siegħa.

Wara l-ghoti ta' doża orali ta' linagliptin [ $^{14}$ C] lil persuni b'saħħithom, madwar 85% tar-radjuattività mogħtija ġiet eliminata fl-ippurgar (80%) jew fl-awrina (5%) fi żmien 4 ijiem mid-dożaġġ. It-tneħħija mill-kliewi fl-istat fiss kienet ta' madwar 70 mL/min.



## Indeboliment tal-kliewi

### Empagliflozin

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever (eGFR < 30 sa < 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) u pazjenti b'falliment tal-kliewi jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESRD), l-AUC ta' empagliflozin żdiedet b'madwar 18%, 20%, 66% u 48%, rispettivament meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Livelli għolja ta' empagliflozin fil-plażma kienu simili f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat u falliment tal-kliewi/ESRD meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-ogħla livelli ta' empagliflozin fil-plażma kienu madwar 20% oghla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tneħħija apparenti ta' empagliflozin mill-ħalq naqset bi tnaqqis f'eGFR li wassal għal żieda fl-esponiment tal-medicina (ara sezzjoni 4.2).

### Linagliptin

Prova dwar dozi multipli, open label, saret biex tevalwa l-farmakokinetika ta' linagliptin (doża ta' 5 mg) f'pazjenti bi gradi varji ta' insufficjenza kronika tal-kliewi meta mqabbla ma' persuni b'saħħithom b'funzjoni tal-kliewi normalil. Il-prova kienet tinkludi pazjenti b'insufficjenza tal-kliewi kklassifikati fuq il-bazi tar-rata ta' tneħħija ta' kreatinina bhala ħafifa (50 sa < 80 mL/min), moderata (30 sa < 50 mL/min), u severa (< 30 mL/min), kif ukoll pazjenti b'ESRD fuq l-emodijalisi. Ukoll, pazjenti b'T2DM u indeboliment sever tal-kliewi (< 30 mL/min), tqabblu ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliewi.

Taħt kondizzjonijiet fl-istat fiss, l-esponiment ta' linagliptin f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi kien komparabbli għal dik ta' persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, għet osservata żieda moderata fl-esponiment ta' madwar 1.7 darbiet meta mqabbla mal-kontroll.

L-esponiment f'pazjenti b'T2DM b'indeboliment sever tal-kliewi żdiedet b'madwar 1.4 darbiet meta mqabbla ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliewi. It-tbassir fl-istat fiss għall-AUC ta' linagliptin f'pazjenti b'ESRD indika esponiment komparabbli għal dik ta' pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi. Madankollu, linagliptin mhuwiex mistenni li jitneħħa bi grad terapewtikament sinifikanti mill-emodijalisi jew dijalisi peritoneali (ara sezzjoni 4.2).

## Indeboliment tal-fwied

### Empagliflozin

F'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat u sever (klassifikazzjoni ta' Child Pugh), il-medja tal-AUC u tas-C<sub>max</sub> ta' empagliflozin żdiedet (AUC bi 23%, 47%, 75% u C<sub>max</sub> b'4%, 23%, 48%) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali (ara sezzjoni 4.2).

### Linagliptin

F'pazjenti mhux dijabetiċi b'insufficjenza ħafifa, moderata u severa tal-fwied (skont il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh), il-medja tal-AUC u tas-C<sub>max</sub> ta' linagliptin kienu simili għal individwi b'saħħithom wara l-ghoti ta' dozi multipli ta' 5 mg ta' linagliptin.

## Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI)

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal Glyxambi abbażi tal-indiċi tal-piż tal-ġisem. L-indiċi tal-piż tal-ġisem ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' empagliflozin jew linagliptin abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

## Ġeneru Sesswali

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

## Razza

L-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' empagliflozin u linagliptin ma kienu osservati f' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni u provi tal-Fażi I dedikati.

## Anzjani

L-età ma kellha l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' empagliflozin jew linagliptin abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Persuni aktar anzjani (65 sa 80 sena) kellhom koncentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma li kienu komparabbli ma' dawk ta' persuni iżgħar.

## Pazjenti pedjatriċi

### Empagliflozin

Prova pedjatrika ta' Fażi 1 eżaminat il-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 farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f' individwi adulti.

Prova pedjatrika ta' Fażi 3 eżaminat il-farmakokinetika u l-farmakodinamika (bidla fl-HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi) ta' empagliflozin 10 mg b'żieda possibbli fid-doża għal 25 mg fi tfal u adolexxenti b'età ta' 10 snin sa 17-il sena b' dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-relazzjoni osservata bejn l-esponiment u r-rispons ġeneralment kienet komparabbli fl-adulti u fit-tfal u fl-adolexxenti. L-għoti orali ta' empagliflozin wassal għal esponiment fil-medda osservata f' pazjenti adulti. Il-koncentrazzjonijiet ġeometriċi medji l-aktar baxxi u l-koncentrazzjonijiet ġeometriċi medji osservati 1.5 sigħat wara l-għoti fi stat fiss kienu ta' 26.6 nmol/L u 308 nmol/L b' empagliflozin 10 mg darba kuljum u 67.0 nmol/L u 525 nmol/L b' empagliflozin 25 mg darba kuljum.

### Linagliptin

Prova pedjatrika ta' Fażi 2 eżaminat il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' 1 mg u 5 mg linagliptin fi tfal u adolexxenti b'età ta'  $\geq 10$  snin sa  $< 18$ -il sena b' dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f' individwi adulti. Linagliptin 5 mg wera superjorità fuq 1 mg fir-rigward tal-inqas inibizzjoni ta' DPP-4 (72% vs 32%,  $p=0.0050$ ) u tnaqqis numerikament akbar fir-rigward tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f' HbA<sub>1c</sub> (-0.63% vs -0.48%, n.s.). Minhabba n-natura limitata tas-sett ta' *data* r-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

Prova pedjatrika ta' Fażi 3 eżaminat il-farmakokinetika u l-farmakodinamika (bidla fl-HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi) ta' linagliptin 5 mg fi tfal u adolexxenti b'età ta' 10 snin sa 17-il sena b' dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-relazzjoni osservata bejn l-esponiment u r-rispons ġeneralment kienet komparabbli f' pazjenti pedjatriċi u adulti. L-għoti orali ta' linagliptin wassal għal esponiment fil-medda osservata f' pazjenti adulti. Il-koncentrazzjonijiet ġeometriċi medji l-aktar baxxi u l-koncentrazzjonijiet ġeometriċi medji osservati 1.5 sigħat wara l-għoti fi stat fiss kienu ta' 4.30 nmol/L u 12.6 nmol/L, rispettivament.

## Interazzjonijiet bejn il-medicini

Ma twettqet l-ebda prova ta' interazzjoni b' Glyxambi u prodotti mediċinali oħra; madankollu, provi bħal dawn twettqu bis-sustanzi attivi individwali.

### Evalwazzjoni in vitro ta' empagliflozin

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.

*Data 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 tat-Trasportatur Anjoniku Organiku 1 (OAT1) u t-Trasportatur Katajoniku Organiku 2 (OCT2). Empagliflozin huwa sottostrat ta' P-glikoproteina (P-gp) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein).

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

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

### Evalwazzjoni in vitro ta' linagliptin

Linagliptin kien sottostrat għal OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- u OCTN2, li jissuggerixxi teħid mill-fwied medjat b'OATP8 possibbli, teħid mill-kliewi medjat b'OCT2 u sekrezzjoni u riassorbiment mill-kliewi medjati b' OAT4-, OCTN1- u OCTN2 ta' linagliptin in vivo. L-attivitajiet ta' OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 u OATP2 kienu impeduti bejn ftit għal b' mod dgħajef minn linagliptin.

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

Twettqu studji generali dwar l-effett tossiku fil-firien sa 13-il ġimgħa bil-kombinazzjoni ta' empagliflozin u linagliptin.

Oqsma fokali ta' nekrozi epatoċellulari nstabu fil-gruppi tal-kombinazzjoni  $f \geq 15$ : 30 mg/kg linagliptin: empagliflozin (3.8 darbjet l-esponiment kliniku għal linagliptin u 7.8 darbjet l-esponiment kliniku għal empagliflozin) kif ukoll fil-grupp ittrattat b'empagliflozin waħdu iżda mhux fil-grupp ta' kontroll. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba tibqa' incerta.

F'esponimenti suffiċjentement eċċessivi mill-esponiment fil-bniedem wara dozi terapewtiċi, il-kombinazzjoni ta' empagliflozin u linagliptin ma kinitx teratoġenika u ma wrietx tossiċità tal-omm. Ma kinux osservati effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-kliewi wara l-għoti ta' empagliflozin waħdu, linagliptin waħdu jew wara l-għoti tal-prodotti kombinati flimkien.

### Empagliflozin

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

Fi studji dwar it-tossiċità li damu sejrjn għal żmien twil f'annimali gerriema u klieb, sinjali ta' tossiċità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doża ta' empagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti għal 10 darbjet id-doża klinika. Il-maġġoranza tat-tossiċità kienet marbuta ma' farmakoloġija

sekondarja relatata ma' telf ta' glukożju urinarju u żbilanċi fl-elettroliti li jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fix-xaham tal-ġisem, żieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidrazzjoni, tnaqqis ta' glukożju fis-serum u żidiet f'parametri oħra fis-serum li jirriflettu żieda fil-metaboliżmu ta' proteini u glukoneoġenesi, bidliet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidliet mikroskopiċi li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliewi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta' farmakoloġija esagerata fuq il-kliewi li giet osservata f'xi speċi kienet tinkludi twessigh tubulari, u mineralizzazzjoni tubulari u pelvika f'madwar 4 darbiet l-esponiment ta' AUC kliniku ta' empagliflozin marbuta mad-doża ta' 25 mg.

Fi studju li dam sejjer sentejn dwar il-karċinoġeniċità, empagliflozin ma ziedx l-inċidenza 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, ġrieħi 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. Inċidenza 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-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden nisa sa doži ta' 1 000 mg/kg/jum, li jikkorrispondi għal madwar 62 darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Empagliflozin induċa tumuri tal-kliewi fi ġrieden irġiel f'doża ta' 1 000 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-ġurdien raġel għal patoloġija tal-kliewi u għal rotta tal-kliewi 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 nġhata waqt il-perijodu ta' organoġenesi ma kienx teratoġeniku. F'doži tossiċi għall-omm biss, empagliflozin ikkaġuna wkoll għadam tar-riġlejn jew dirġhajm mġhawġa fil-far u żieda fit-telf embrijofetali fil-fenek.

Fi studji tossiċi b'empagliflozin fuq firien qabel u wara t-twelid, tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-frieħ 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-frieħ fil-firien, meta empagliflozin nġhata 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-frieħ tal-firien seħhet biss f'doża ta' 100 mg/kg/jum, li hija madwar 11-il darba d-doża klinika massima ta' 25 mg. Dawn is-sejbiet kienu assenti wara perijodu ta' rkupru minghajr mediċina ta' 13-il- ġimgħa.

### Linagliptin

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

Fi studji dwar it-tossiċità li damu sejrjn għal żmien twil f'animali gerriema u xadini Cynomolgus, sinjali ta' tossiċità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doži ta' linagliptin ta' iktar minn 300 darba d-doża klinika.

Il-fwied, il-kliewi u l-passaġġ gastrointestinali huma l-organi fil-mira prinċipali ta' tossiċità fil-ġrieden u fil-firien. Meta esposti għal doži ta' iktar minn 1 500 darba d-doża klinika, ġew osservati reazzjonijiet avversi fuq l-organi riproduttivi, it-tirojde u l-organi limfojdi fil-firien. Reazzjonijiet

pseudoadlergiċi qawwija ġew osservati fil-klieb f' dozi medji, li, b' mod sekondarju, ikkawżaw tibdil kardjovaskulari, li kien ikkunsidrat li hu speċifiku għall-klieb. Il-fwied, il-kliwi, l-istonku, l-organi riproduttivi, it-timu, il-milsa, u l-għoqod limfatiċi kienu organi fil-mira ta' tossiċità f' xadini Cynomolgus f' iktar minn 450 darba l-esponiment kliniku. F' iktar minn 100 darba tal-esponiment kliniku, irritazzjoni fl-istonku kienet l-osservazzjoni maġġuri f' dawn ix-xadini.

Studji li damu sentejn dwar il-karċinogeniċità orali fil-firien u l-ġrieden ma żvelaw l-ebda evidenza ta' karċinogeniċità fil-firien jew fi ġrieden irġiel. Incidenza oġġla b' mod sinifikanti ta' limfomi malinni biss fi ġrieden nisa fl-oġġla doża (> 200 darba tal-esponiment uman) mhijiex ikkunsidrata rilevanti għall-bnedmin. Ibbażat fuq dawn l-istudji, m'hemm l-ebda thassib għal karċinogeniċità fil-bniedem.

Linagliptin ma wera l-ebda effett avvers fuq il-fertilità jew l-iżvilupp embrijoniku bikri, f' esponimenti ikbar minn 900 darba l-esponiment kliniku. Linagliptin li nġhata waqt il-perijodu ta' organoġenesi ma kienx teratoġeniku. F' dozi tossiċi għall-omm biss, linagliptin ikkaġuna dewmien zġhir fl-ossifikazzjoni tal-iskelettru fil-far u zieda fit-telf embrijofetali fil-fenek.

Fi studji tossiċi b' linagliptin fuq firien qabel u wara t-twelid, tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-frieħ kien osservat f' esponimenti tal-omm ta' madwar 1 500 darba l-esponiment kliniku massimu għal linagliptin. L-ebda effett bħal dan ma ġie osservat f' esponiment sistemiku 49 darba l-esponiment kliniku massimu għal linagliptin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)  
Pre-gelatinised starch (maize)  
Maize starch  
Copovidone (valur K nominali ta' 28)  
Crospovidone (Tip B)  
Talc  
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose 2910  
Mannitol (E421)  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 6000  
Iron oxide yellow (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

*Oalba tal-pillola*

Mannitol (E421)  
Pre-gelatinised starch (maize)  
Maize starch  
Copolyvidone (valur K nominali ta' 28)  
Crospovidone (Tip B)  
Talc  
Magnesium stearate

*Kisja tar-rita*

Hypromellose 2910  
Mannitol (E421)  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 6000  
Iron oxide red (E172)

**6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

3 snin.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Folji tal-PVC/PVDC/aluminju perforati u f' doża waħda.  
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 pillola miksija b'rita.

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

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

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1146/001 (7 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 pillola miksija b'rita)

### Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 pillola miksija b'rita)  
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 pillola miksija b'rita)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Novembru 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Lulju 2021

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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



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

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

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Il-Ġermanja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs 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 kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba 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**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita  
empagliflozin/linagliptin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI**

Kull pillola fiha 10 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 x 1 pillola miksija b'rita  
10 x 1 pillola miksija b'rita  
14 x 1 pillola 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' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1146/001 7 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/002 10 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/003 14 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/004 28 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/005 30 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/006 60 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/007 70 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/008 90 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/009 100 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Glyxambi 10 mg/5 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJI (PERFORATI)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli  
empagliflozin/linagliptin

**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**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita  
empagliflozin/linagliptin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI**

Kull pillola fiha 25 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 x 1 pillola miksija b'rita  
10 x 1 pillola miksija b'rita  
14 x 1 pillola 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' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP



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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1146/010 7 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/011 10 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/012 14 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/013 28 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/014 30 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/015 60 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/016 70 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/017 90 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1146/018 100 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Glyxambi 25 mg/5 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJI (perforati)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli  
empagliflozin/linagliptin

**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' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita**  
**Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita**  
empagliflozin/linagliptin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

### F'dan il-fuljett

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

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

#### X'inhu Glyxambi

Glyxambi fih żewġ sustanzi attivi msejha empagliflozin u linagliptin. Kull waħda tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha "anti-dijabetiċi orali". Dawn huma medicini li jittieħdu mill-ħalq biex jittrattaw id-dijabete tat-tip 2.

#### X'inhni d-dijabete ta' tip 2?

Id-dijabete tat- tip 2 hija kundizzjoni li tiġi kemm mill-ġeni u mill-istil ta' ħajja tiegħek. Jekk ikollok id-dijabete tat-tip 2, il-frixa tiegħek tista' ma tagħmilx biżżejjed insulina biex tikkontrolla l-livell ta' glukozju fid-demm tiegħek, u ġismek ma jkunx kapaċi juża l-insulina b'mod effettiv. Dan jirriżulta f'livelli għoljin ta' zokkor fid-demm tiegħek, li jista' jwassal għal problemi mediċi bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, tagħma, u ċirkolazzjoni batuta f'dirgħajk u riġlejk.

#### Kif jaħdem Glyxambi

Empagliflozin jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri tal-ko-trasportatur 2 tas-sodium u l-glucose (SGLT2, *sodium glucose co-transporter-2*). Jaħdem billi jimblokka l-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Dan iwassal biex iz-zokkor fid-demm (glucose) jitneħħa fl-awrina tiegħek. Linagliptin jaħdem b'mod differenti, jiġifieri billi jippermetti lill-frixa tipproduċi aktar insulina biex tnaqqas il-livelli ta' glucose fid-demm. Jagħmel dan billi jimblokka proteina msejha DPP-4. B'hekk Glyxambi jbaxxi l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek.

#### Għalxiex jintuża Glyxambi

- Glyxambi jizdied ma' metformin u/jew sulphonylurea (SU) biex jittratta d-dijabete tat-tip 2 f'pazjenti adulti b'età ta' 18-il sena u aktar li d-dijabete tagħhom ma tistax tiġi kkontrollata meta ttrattata b'metformin u/jew sulphonylurea flimkien ma' empagliflozin, jew meta ttrattata b'metformin u/jew sulphonylurea flimkien ma' linagliptin.
- Glyxambi jista' jintuża wkoll bħala alternattiva għat-teħid ta' kemm empagliflozin u linagliptin bħala pilloli waħedhom. Biex tiġi evitata doża eċċessiva, tkomplex tieħu l-pilloli empagliflozin u linagliptin separatament, jekk qed tieħu din il-medicina.

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

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

### Tiħux Glyxambi

- jekk inti allergiku għal empagliflozin, linagliptin, kwalunkwe impeditur ta' SGLT2 ieħor (eż. dapagliflozin, canagliflozin), kwalunkwe impeditur ta' DPP-4 (eż. sitagliptin, vildagliptin), jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina, u matul it-trattament:

- jekk għandek “dijabete tat-tip 1”. Dan it-tip generalment jibda meta tkun għadek żgħir/a u l-ġisem tiegħek ma jipproduċix insulina. M'għandekx tieħu Glyxambi jekk għandek id-dijabete tat-tip 1.
- jekk tesperjenza telf ta' piż malajr, thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx, uġiġh fl-istonku, ikollok ħafna għatx, in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, nġhas u gheja mhux tas-soltu, in-nifs jinxtamm ħelu, toġhma ħelwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-għaraq. Ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih minħabba li dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' “ketoacidozi dijabetika” – problema rari imma serja, kultant ta' theddida għall-ħajja, li tista' tiżviluppa bid-dijabete minħabba ż-żieda fil-livelli ta' “korpi ketoniċi” fl-awrina jew fid-demem tiegħek, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi dijabetika jista' jizjed b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidrazzjoni jew tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew b'żonn akbar ta' insulina minħabba kirurġija maġġuri jew mard serju.
- jekk qed tieħu medicini kontra d-dijabete oħra magħrufin bħala “sulfonylurea” (eż. glimepiride, glipizide) u/jew qed tuża l-insulina. It-tabib għandu mnejn ikun jixtieq li jnaqqas id-doża ta' dawn il-medicini meta teħodhom flimkien ma' Glyxambi, sabiex tevita li l-livell ta' zokkor fid-demem tiegħek jinżel wisq (ipoglicemija).
- jekk għandek jekk kellek mard tal-frixa.
- jekk għandek problemi serji bil-kliwi. It-tabib tiegħek jista' jillimita d-doża tiegħek ta' kuljum jew jitolbok biex tieħu medicina differenti (ara wkoll sezzjoni 3, ‘Kif għandek tieħu Glyxambi’). jekk għandek problemi serji tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tieħu medicina differenti.
- jekk tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni, per eżempju:
  - jekk qed tirremetti, għandek id-dijarea jew id-deni, jew jekk ma tistax tiekol jew tixrob
  - jekk qed tieħu medicini li jzidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] jew ibaxxu l-pressjoni tad-demem
  - jekk għandek aktar minn 75 senaSinjali possibbli huma elenkati fis-sezzjoni 4 taht ‘deidratazzjoni’. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tieqaf tieħu Glyxambi sakemm tirkupra biex jiġi evitat it-telf eċċessiv ta' fluwidu tal-ġisem. Staqsi dwar modi kif tevita d-deidratazzjoni.
- jekk għandek żieda fil-proporzjon ta' ċelluli homor tad-demem fid-demem tiegħek (ematokrit), li tidher fit-testijiet tad-demem tal-laboratorju (ara wkoll sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli').

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe minn dawn matul it-trattament b'Glyxambi:

- jekk tiżviluppa sintomi ta' pankreatite akuta, bħal uġiġh sever u persistenti fl-istonku (uġiġh ta' zaqq). Sinjali possibbli huma elenkati f'sezzjoni 4, “Effetti sekondarji possibbli”. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jibdel it-trattament tiegħek.
- jekk ikollox xi infezzjoni serji tal-kliwi jew tal-passaġġ urinarju bid-deni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Glyxambi sakemm tirkupra.
- jekk tiltaqa' ma' nfafet fuq il-ġilda, dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni msejħa penfigojd bulluża. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Glyxambi.

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

#### Kura tas-saqajn

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

#### Funzjoni tal-kliwi

Qabel tibda t-trattament tiegħek b'Glyxambi u regolarment matul it-trattament, it-tabib tiegħek se jikkontrolla kif qed jaħdmu l-kliwi tiegħek.

#### Glukożju fl-urina

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

#### **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata għall-użu fit-tfal u adolexxenti taht it-18-il sena peress li linagliptin mhuwiex effettiv fi tfal u adolexxenti b'età bejn 10 snin u 17-il sena. Mhux magħruf jekk din il-mediċina hijiex sigura u effettiva meta tintuża fi tfal iżgħar minn 10 snin.

#### **Mediċini oħra u Glyxambi**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża l-mediċini li ġejjin:

- mediċini kontra d-dijabete oħra, bħal insulina jew sulfonilurea. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqas id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħra, sabiex jevita li jkollok livelli ta' zokkor fid-demem baxxi wisq.
- mediċini użati biex inehħu l-ilma mill-ġisem tiegħek (dijuretiċi). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Glyxambi sakemm tirkupra.
- mediċini li jista' jkollhom effett fuq il-metaboliżmu ta' empagliflozin jew linagliptin fil-ġisem tiegħek bħal rifampicin (antibijotiku użat biex jittratta t-tuberkulozi) jew ċerti mediċini użati biex jittrattaw aċċessjonijiet (bħal carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin). L-effett ta' Glyxambi jista' jitnaqqas.
- lithium għax Glyxambi jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demem tiegħek.

#### **Tqala, treddiġ u fertilità**

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

Mhux magħruf jekk Glyxambi jikkawwax ħsara lit-tarbija li għadha ma tweliditx. Bħala miżura ta' prekawzjoni hu preferibbli li din il-mediċina ma tintużax fil-perijodu tat-tqala.

Mhux magħruf jekk is-sustanzi attivi ta' Glyxambi jgħaddux fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Tużax din il-mediċina jekk qed tredda'.

Mhux magħruf jekk Glyxambi għandux effett fuq il-fertilità fil-bnedmin.

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

Glyxambi għandu effett zgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Li tieħu din il-mediċina flimkien ma' sulfonilureas jew mal-insulina jista' jikkawża livelli ta' zokkor fid-demem baxxi wisq (ipoglicemija), li jistgħu johlqu sintomi bħal roġħda, għaraq u bidliet fil-vista, u jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew tuża għodod jew makkinarju, jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi waqt li qed tieħu Glyxambi.

### 3. Kif ghandek tiehu Glyxambi

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kemm ghandek tiehu**

Id-doza tal-bidu normali hija pillola wahda miksija b'rita ta' Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin) darba kuljum. It-tabib tieghek ser jiddeciedi jekk ghandux izid id-doza ghal pillola wahda miksija b'rita ta' Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin) darba kuljum. Jekk diga qed tiehu 25 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin bhala pilloli separati u tibdel ghal Glyxambi, tista' tibda mill-ewwel b'Glyxambi 25 mg/5 mg.

#### Indeboliment tal-kliewi

Kellem lit-tabib tieghek jekk ghandek problemi bil-kliewi. It-tabib tieghek jista' jillimita d-doza tieghek jew jista' jiddeciedi li juza medicina alternattiva.

#### Indeboliment tal-fwied

Kellem lit-tabib tieghek fil-każ li inti tbat minn indeboliment sever tal-fwied. Glyxambi mhuwiex rakkomandat u t-tabib tieghek jista' jiddeciedi li juza medicina alternattiva.

#### **Meta tiehu din il-medicina**

- Ibla' l-pillola shiha mal-ilma.
- Tista' tiehu Glyxambi mal-ikel jew fuq stonku vojti.
- Tista' tiehu l-pillola fi kwalunkwe hin tal-gurnata. Madanakollu, ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum Dan jghinek tiftakar biex tehodha.

It-tabib tieghek jista' jaghtik ricetta ghal Glyxambi flimkien ma' medicina ohra kontra d-dijabete. Ftakar biex tiehu l-medicini kollha kif indikat mit-tabib tieghek biex tikseb l-ahjar rizultati ghas-sahha tieghek.

Dieta xierqa u ezerizzju jghinu lill-gisem tieghek juzaw iz-zokkor fid-demm ahjar. Huwa importanti li tibqa' fuq programm ta' dieta u ezerizzju kif rakkomandat mit-tabib tieghek waqt li tkun qed tiehu Glyxambi.

#### **Jekk tiehu Glyxambi aktar milli suppost**

Jekk tkun hadt aktar minn din il-medicina milli suppost, kellem lit-tabib tieghek immedjatament jew inkella mur l-isptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-medicina mieghek.

#### **Jekk tinsa tiehu Glyxambi**

X'ghandek taghmel jekk tinsa tiehu l-pillola jiddependi minn kemm baqa' hin ghad-doza li jmiss.

- Jekk ikun baqa' 12-il siegha jew aktar sad-doza li jmiss, hu Glyxambi hekk kif tiftakar. Imbaghad hu d-doza li jmissek tiehu fil-hin tas-soltu.
- Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegha ghad-doza li jmiss, aqbez id-doza li ma hadtx. Imbaghad hu d-doza li jmissek tiehu fil-hin tas-soltu.
- M'ghandekx tiehu doza doppja ta' din il-medicina biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Glyxambi**

Tieqafx tiehu din il-medicina qabel ma titkellem mat-tabib tieghek l-ewwel. Il-livelli taz-zokkor fid-demm tieghek jistghu jizdiedu meta tieqaf tiehu Glyxambi

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

#### 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:**

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

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

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

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

#### **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnotta kwalunkwe mill-effetti sekundarji li ġejjin:**

##### Reazzjonijiet allergiċi, li ġew osservati b'mod mhux komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

Din il-medicina tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi, li jistgħu jkunu serji, inkluż horriqija (urtikarja), u nefha tal-wicc, xufftejn, ilsien, u fil-grizmejn li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra' (angjoedema).

##### Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite), li ġiet osservata b'mod mhux komuni

Din il-medicina tista' tikkawża pankreatite, li normalment tfeġġ bhala uġiġh ta' zaqq (fl-istonku) sever u persistenti li jista' jasal sad-dahar, ħafna drabi akkumpanjat mill-fatt li thossok ma tiflahx jew tkun ma tiflahx. It-tabib tiegħek jista' jkun irid ibiddel it-trattament tiegħek.

##### Livell ta' zokkor fid-demm baxx (ipoglicemija), li ġie osservat b'mod komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 f'10).

Jekk tiehu Glyxambi ma' medicina oħra li tista' tikkaġuna l-livell ta' zokkor fid-demm jaqa', bhal sulfonylurea jew insulina, inti fir-riskju li jkollok zokkor fid-demm baxx wisq (ipoglicemija). Is-sinjali ta' livell ta' zokkor fid-demm baxx wisq 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-demm baxx u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali t'hawn fuq. Jekk ikollok xi sintomi ta' livell ta' zokkor fid-demm baxx, kul pilloli tal-glukożju, ikla ħafifa b'ammont għoli ta' zokkor jew ixrob xi meraq tal-frott. Kejjel iz-zokkor fid-demm jekk possibbli u strieh.

##### Infjezzjonijiet tal-passaġġ urinarju, li ġew osservati b'mod komuni

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

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



Htieġa urġenti biex tagħmel l-awrina jew tagħmel l-awrina b' mod aktar frekwenti jistgħu jkunu minhabba l-mod kif taħdem din il-mediċina, iżda jistgħu jkunu wkoll sintomi ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju, għalhekk jekk tinduna b'żieda f' sintomi bħal dawn, għandek ukoll tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

#### Telf ta' fluwidu tal-ġisem (deidrazzjoni), li ġie osservat b' mod mhux komuni

Is-sinjali ta' deidrazzjoni mhumiex speċifiċi, 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 tiehu Glyxambi:**

##### **Osservati b' mod komuni**

- infezzjoni ġenitali kkawżata minn fungi bħal “trush”
- infjammazzjoni fl-immieher jew fil-grizmejn (nażofaringite)
- sogħla
- tgħaddi aktar urina mis-soltu jew teħtieġ li tgħaddi aktar urina mis-soltu
- ħakk
- raxx tal-ġilda
- żieda fl-amylase tal-enzimi tad-demmm
- żieda fil-lipase tal-enzimi tal-frixa
- għatx
- stitikezza

##### **Osservati b' mod mhux komuni**

- titqanzah jew uġiġħ biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina
- testijiet tad-demmm tal-laboratorju jistgħu juru bidliet fil-livelli ta' xaħam fid-demmm, żieda fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demmm (żieda fl-ematokrit), u bidliet relatati mal-funzjoni tal-kliewi (tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni u żieda fil-kreatinina fid-demmm)

##### **Osservati b' mod rari**

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

##### **Osservati b' mod rari hafna**

- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite tubulointerstizjali)

#### **Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- infafet tal-ġilda (pemfiġojd bulluża)

#### **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 mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V\\*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Glyxambi**

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Glyxambi

### Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

- Is-sustanzi attivi huma empagliflozin u linagliptin. Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:  
Qalba tal-pillola: mannitol (E421), pre-gelatinised starch (maize), maize starch, copovidone, crospovidone, talc u magnesium stearate.  
Kisja tar-rita: hypromellose, mannitol (E421), talc, titanium dioxide (E171), macrogol 6000 u iron oxide yellow (E172).

### Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita

- Is-sustanzi attivi huma empagliflozin u linagliptin. Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg empagliflozin u 5 mg linagliptin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:  
Qalba tal-pillola: mannitol (E421), pre-gelatinised starch (maize), maize starch, copovidone, crospovidone, talc u magnesium stearate.  
Kisja tar-rita: hypromellose, mannitol (E421), talc, titanium dioxide (E171), macrogol 6000 u iron oxide red (E172).

## Kif jidher Glyxambi u l-kontenut tal-pakkett

Glyxambi 10 mg/5 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma sofor ċari, ark trijangolari, b'wiċċ ċatt u bit-truf imċanfrin. Għandhom "10/5" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra. Kull naħa tal-pillola għandha tul ta' 8 mm.

Glyxambi 25 mg/5 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma roża ċari, ark trijangolari, b'wiċċ ċatt u bit-truf imċanfrin. Għandhom "25/5" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra. Kull naħa tal-pillola għandha tul ta' 8 mm.

Glyxambi huwa disponibbli f'folji tal-PVC/PVDC/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 pillola miksija b'rita.

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

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

## **Manifattur**

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok 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**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim 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

Tél: +33-(0) 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 Danmark Norwegian  
branch  
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 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-(0) 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 05 5425 71

**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-(0) 1 661 4377

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

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