

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jardiance 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Jardiance 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Jardiance 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εμπαγλιφλοζίνης.

Εκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική λακτόζη ισοδύναμη με 154,3 mg άνυδρης λακτόζης.

Jardiance 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg εμπαγλιφλοζίνης.

Εκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει μονοϋδρική λακτόζη ισοδύναμη με 107,4 mg άνυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Jardiance 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, ωχροκίτρινο, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει εγχάραξη «S10» στη μία πλευρά και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στην άλλη (διάμετρος δισκίου: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωοειδές, ωχροκίτρινο, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει εγχάραξη «S25» στη μία πλευρά και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στην άλλη (μήκος δισκίου: 11,1 mm, πλάτος δισκίου: 5,6 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Το Jardiance ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω για τη θεραπεία του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης

- ως μονοθεραπεία όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας
- επιπρόσθετα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη

Για τα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με τους συνδυασμούς θεραπειών, την επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο, τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα, και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Το Jardiance ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Χρόνια νεφρική νόσος

Το Jardiance ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg εμπαγλιφλοζίνης μία φορά την ημέρα για μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη. Σε ασθενείς που ανέχονται την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg μία φορά την ημέρα, οι οποίοι έχουν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 25 mg μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 25 mg (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg εμπαγλιφλοζίνης μία φορά την ημέρα.

Χρόνια νεφρική νόσος

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg εμπαγλιφλοζίνης μία φορά την ημέρα.

Όλες οι ενδείξεις

Όταν η εμπαγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξεταστεί η χρήση μικρότερης δόσης της σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, αυτή πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις τη θυμηθεί ο ασθενής, ωστόσο, δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

Σε ασθενείς με eGFR < 60 ml/min/1,73 m² η ημερήσια δόση της εμπαγλιφλοζίνης είναι 10 mg.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης στη μείωση της γλυκόζης είναι μειωμένη σε ασθενείς με eGFR < 45 ml/min/1,73 m² και πιθανώς απουσιάζει σε ασθενείς με eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Ως εκ τούτου, εάν ο eGFR πέσει κάτω από 45 ml/min/1,73 m², πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης θεραπείας μείωσης της γλυκόζης, εάν χρειάζεται (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη αυξάνεται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία. Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη και επομένως δεν συνιστάται η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένας αυξημένος κίνδυνος μείωσης όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg εμπαγλιφλοζίνης μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς που ανέχονται την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg μία φορά την ημέρα και απαιτούν πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 25 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (βλ. «Κετοξέωση» στην παράγραφο 4.4).

Κετοξέωση

Περιπτώσεις κετοξέωσης, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της εμπαγλιφλοζίνης. Σε έναν αριθμό περιπτώσεων, η εκδήλωση της πάθησης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης του αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η κετοξέωση είναι πιθανότερο να εκδηλωθεί με υψηλότερες δόσεις εμπαγλιφλοζίνης. Αν και η κετοξέωση είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις και σε αυτούς τους ασθενείς.

Ο κίνδυνος κετοξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως: ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να εκτιμηθούν για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει γίνει διάγνωση κετοξέωσης, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η παρακολούθηση των κετονών και δη μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Παρατεταμένη κετοξέωση και παρατεταμένη γλυκοζουρία έχουν παρατηρηθεί με την εμπαγλιφλοζίνη. Η κετοξέωση μπορεί να διαρκέσει περισσότερο μετά τη διακοπή της εμπαγλιφλοζίνης από ό,τι είναι αναμενόμενο από την ημίσεια ζωή στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παράγοντες ανεξάρτητοι από την εμπαγλιφλοζίνη, όπως η ανεπάρκεια ινσουλίνης, ενδέχεται να εμπλέκονται σε παρατεταμένες περιόδους κετοξέωσης.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο κετοξέωσης περιλαμβάνονται ασθενείς με χαμηλή λειτουργική εφεδρεία β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό επίπεδο C-πεπτιδίου ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς σε συνθήκες που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή βαριά αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω οξείας πάθησης, εγχείρησης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Δε συνιστάται η επανέναρξη θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς που εμφάνισαν προηγούμενος κετοξέωση κατά τη θεραπεία με αναστολείς SGLT2, εκτός εάν ένας ξεκάθαρος εκλυτικός παράγοντας έχει αναγνωριστεί και υποχωρήσει.

Το Jardiance δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Τα δεδομένα από ένα πρόγραμμα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 έδειξαν αυξημένη εμφάνιση κετοξέωσης με συχνή συχνότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg ως επικουρική της ινσουλίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με $eGFR < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Σε ασθενείς με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ η ημερήσια δόση της εμπαγλιφλοζίνης είναι 10 mg (βλ. παράγραφο 4.2).

Η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης στη μείωση της γλυκόζης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και είναι μειωμένη σε ασθενείς με $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και πιθανώς απουσιάζει σε ασθενείς με $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (βλ. παράγραφο 4.2, 5.1 και 5.2).

Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ως εξής:

- Πριν από την έναρξη εμπαγλιφλοζίνης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δηλ. τουλάχιστον ετησίως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).
- Πριν από την έναρξη οποιουδήποτε συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος που ενδέχεται να έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Κίνδυνος μείωσης όγκου

Με βάση τον τρόπο δράσης των αναστολέων των συμμεταφορέων νατρίου και γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2), η ωσμωτική διούρηση που συνοδεύει τη γλυκοζουρία μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Επομένως, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους η επαγόμενη από την εμπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς σε αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Σε περίπτωση παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ. γαστρεντερική νόσο), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών σε ασθενείς που λαμβάνουν εμπαγλιφλοζίνη. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αποβολή γλυκόζης στα ούρα σχετίζεται με ωσμωτική διούρηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση ενυδάτωσης. Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείωσης όγκου. Ένας υψηλότερος αριθμός αυτών των ασθενών σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση όγκου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόσληψη υγρών τους σε περίπτωση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση όγκου [π.χ. διουρητικά, αναστολείς ACE (ΜΕΑ)].

Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Περιπτώσεις επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας και ουροσήψης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier), σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της εμπαγλιφλοζίνης. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν έναν συνδυασμό συμπτωμάτων άλγους, ευαισθησίας, ερυθρίματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Jardiance και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Μια αύξηση των περιστατικών ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (που κυρίως αφορούν τα δάκτυλα των ποδιών) παρατηρήθηκε σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα SGLT2. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό αποτελεί μια επίδραση της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων. Όπως για όλους τους διαβητικούς ασθενείς, πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής για τη σημασία της προληπτικής φροντίδας ρουτίνας των ποδιών.

Ηπατική βλάβη

Περιστατικά ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί με εμπαγλιφλοζίνη σε κλινικές δοκιμές. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ηπατικής βλάβης.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αυξημένος αιματοκρίτης με τη θεραπεία εμπαγλιφλοζίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με έντονες αυξήσεις του αιματοκρίτη πρέπει να παρακολουθούνται και να διερευνώνται για υποκείμενη αιματολογική νόσο.

Χρόνια νεφρική νόσος

Οι ασθενείς με λευκωματινουρία μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη.

Διθητική νόσος ή μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo

Οι ασθενείς με διθητική νόσο ή με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo δεν έχουν μελετηθεί ειδικά. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, οι ασθενείς που λαμβάνουν το Jardiance θα έχουν θετική δοκιμασία ανίχνευσης γλυκόζης ούρων.

Παρεμβολή στη δοκιμασία 1,5-ανυδρογλυκιδόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται καθώς οι μετρήσεις της 1,5-AG είναι αναξιόπιστες στην αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς SGLT2. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων για την παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Κάθε δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να ενισχύσει το διουρητικό αποτέλεσμα των θειαζιδών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Επομένως, ενδέχεται να χρειάζεται μικρότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με εμπαγλιφλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εμπαγλιφλοζίνη

In vitro δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κύρια οδός μεταβολισμού της εμπαγλιφλοζίνης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 και UGT2B7. Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένα υπόστρωμα των ανθρώπινων μεταφορέων πρόσληψης OAT3, OATP1B1 και OATP1B3, αλλά όχι OAT1 και OCT2. Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP).

Η συγχορήγηση εμπαγλιφλοζίνης με προβενεσίδη, έναν αναστολέα των ενζύμων UGT και του OAT3, οδήγησε σε αύξηση κατά 26% των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης (C_{max}) και σε μια αύξηση κατά 53% στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC). Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η επίδραση της επαγωγής UGT (π.χ. επαγωγή από ριφαμπικίνη ή φαινυτοΐνη) στην εμπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση θεραπείας μαζί με γνωστούς επαγωγείς ενζύμων UGT δεν συνιστάται λόγω του δυνητικού κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας. Εάν πρέπει να συγχωρηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT, ενδείκνυται παρακολούθηση του γλυκαμικού ελέγχου για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στο Jardiance.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με γεμιφιβροζίλη, έναν *in vitro* αναστολέα OAT3 και μεταφορέων OATP1B1/1B3, κατέδειξε ότι η C_{max} εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά 15% και η AUC αυξήθηκε κατά 59% μετά από συγχωρήγηση. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή των μεταφορέων OATP1B1/1B3 μέσω συγχωρήγησης με ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 75% της C_{max} και σε μια αύξηση κατά 35% της AUC της εμπαγλιφλοζίνης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχωρήγηση με βεραπαμίλη, έναν αναστολέα της P-gr, κάτι που υποδεικνύει ότι η αναστολή της P-gr δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στην εμπαγλιφλοζίνη.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχωρήγηση με μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, πιогλιταζόνη, σιταγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, βαρφαρίνη, βεραπαμίλη, ραμιπρίλη, σιμβαστατίνη, τορασεμίδη και υδροχλωροθειαζίδη.

Επιδράσεις εμπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη νεφρική αποβολή λιθίου και τα επίπεδα λιθίου στο αίμα μπορεί να μειωθούν. Η συγκέντρωση λιθίου στον ορό πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά μετά την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης και τις αλλαγές της δόσης. Παρακαλείστε να παραπέμψετε τον ασθενή στον γιατρό που συνταγογραφεί το λίθιο, προκειμένου να παρακολουθείται η συγκέντρωση λιθίου στον ορό.

Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει, αδρανοποιεί ή επάγει ισομορφές του CYP450. Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει το UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ή UGT2B7. Αλληλεπιδράσεις τύπου φαρμάκου με φάρμακο που ενέχουν τις μείζονες ισομορφές CYP450 και UGT με εμπαγλιφλοζίνη και ταυτόχρονα χορηγούμενα υποστρώματα αυτών των ενζύμων θεωρούνται επομένως μη πιθανές.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει την P-gr σε θεραπευτικές δόσεις. Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δεν θεωρείται πιθανό να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με δραστικές ουσίες που είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr). Η συγχωρήγηση διγοξίνης, ενός υποστρώματος της P-gr, με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε 6% αύξηση της AUC και 14% αύξηση της C_{max} της διγοξίνης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει τους ανθρώπινους μεταφορείς πρόσληψης όπως OAT3, OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος και, επομένως, αλληλεπιδράσεις τύπου φαρμάκου με φάρμακο με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων πρόσληψης θεωρούνται μη πιθανές.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, γλιμεπιρίδης, πιогλιταζόνης, σιταγλιπτίνης, λιναγλιπτίνης, σιμβαστατίνης, βαρφαρίνης, ραμιπρίλης, διγοξίνης, διουρητικών και από του στόματος αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη περνάει τον πλακούντα κατά την προχωρημένη κύηση σε πολύ περιορισμένο βαθμό αλλά δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Jardiance κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση της εμπαγλιφλοζίνης στο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της εμπαγλιφλοζίνης στο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογννήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Jardiance δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα για το Jardiance. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Jardiance έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων, ιδιαιτέρως όταν το Jardiance χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονυλουρία και/ή ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ένα σύνολο 15.582 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης, 10.004 εκ των οποίων έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη, μια σουλφονυλουρία, πιογλιταζόνη, αναστολείς DPP-4 ή ινσουλίνη.

Σε 6 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 18 έως 24 εβδομάδων, συμπεριλήφθηκαν 3.534 ασθενείς, 1.183 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 2.351 με εμπαγλιφλοζίνη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η υπογλυκαιμία σε χρήση μαζί με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη (βλέπε περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι μελέτες EMPEROR συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είτε μειωμένο κλάσμα εξώθησης (N = 3.726) είτε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (N = 5.985) που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των συνενωμένων μελετών EMPEROR-Reduced και EMPEROR-Preserved ήταν η μείωση του όγκου (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 11,4%, εικονικό φάρμακο: 9,7%).

Χρόνια νεφρική νόσος

Η μελέτη EMPA-KIDNEY συμπεριέλαβε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (N = 6.609) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικό φάρμακο. Περίπου το 44% των ασθενών είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα στη μελέτη EMPA-KIDNEY ήταν ουρική αρθρίτιδα (εμπαγλιφλοζίνη 7,0% έναντι του εικονικού φαρμάκου 8,0%) και οξεία νεφρική βλάβη (εμπαγλιφλοζίνη 2,8% έναντι του εικονικού φαρμάκου 3,5%), τα οποία αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης ήταν γενικά συνεπές σε όλες τις ενδείξεις που μελετήθηκαν.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο MedDRA που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται ανά απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από αναφερθείσες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^a Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας και ουροσέψης) ^a		Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)*	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπογλυκαιμία (σε χρήση μαζί με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη) ^a	Δίψα	Κετοξέωση*		
Γαστρεντερικές διαταραχές		Δυσκοιλιότητα			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός (γενικευμένος) Εξάνθημα	Κνίδωση Αγγειοοίδημα		
Αγγειακές διαταραχές	Μείωση όγκου ^a				

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αύξηση της ούρησης ^a	Δυσουρία		Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα λιπίδια ορού ^a	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/ Μειωμένος ρυθμόςσπειραματικής διήθησης ^a Αυξημένος αιματοκρίτης ^a		

^a Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες

* βλ. παράγραφο 4.4

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν εξαρτώμενη από τη θεραπεία υποβάθρου στις αντίστοιχες μελέτες και ήταν παρόμοια για εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο ως μονοθεραπεία, για επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, για επιπρόσθετη θεραπεία σε πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη, ως επιπρόσθετη θεραπεία σε λιναγλιπτίνη και μετφορμίνη, και ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής και για τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης με μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη ως μεμονωμένα συστατικά. Μία αυξημένη συχνότητα παρατηρήθηκε σε χορήγηση ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 16,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 11,5%, εικονικό φάρμακο: 8,4%) επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και με ή χωρίς μία σουλφονουλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 19,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 28,4%, εικονικό φάρμακο: 20,6% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg: 36,1%, εικονικό φάρμακο: 35,3% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 78 εβδομάδων) και επιπρόσθετη θεραπεία σε MDI ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 39,8%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 41,3%, εικονικό φάρμακο: 37,2% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 51,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 57,7%, εικονικό φάρμακο: 58% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 52 εβδομάδων).

Στις μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας EMPEROR, σημειώθηκε παρόμοια συχνότητα υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιήθηκε για επιπρόσθετη θεραπεία σε σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 6,5%, εικονικό φάρμακο: 6,7%).

Μείζων υπογλυκαιμία (συμβάντα που χρειάζονται υποστήριξη)

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη μείζονα υπογλυκαιμία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ως μονοθεραπεία, για επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, για επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, για επιπρόσθετη θεραπεία σε πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη, επιπρόσθετη θεραπεία σε λιναγλιπτίνη και μετφορμίνη, ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής και για τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης με μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη ως μεμονωμένα συστατικά. Μία αυξημένη συχνότητα παρατηρήθηκε σε χορήγηση ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και με ή χωρίς μία σουλφονουλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 1,3%, εικονικό φάρμακο: 0% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 1,3%, εικονικό φάρμακο 0% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 78 εβδομάδων), και επιπρόσθετη θεραπεία σε MDI ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 0,5%, εικονικό φάρμακο: 0,5% κατά τις

πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης· εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 1,6%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 0,5%, εικονικό φάρμακο: 1,6% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 52 εβδομάδων).

Στις μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας EMPEROR, παρατηρήθηκε μείζων υπογλυκαιμία σε παρόμοιες συχνότητες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη όταν έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 2,2%, εικονικό φάρμακο: 1,9%).

Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 4,0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 3,9%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,0%). Αυτές οι λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε γυναίκες υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και η διαφορά στη συχνότητα ήταν λιγότερο έντονη σε άνδρες. Οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ήταν ήπιες ή μέτριες έντασης.

Στις μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας EMPEROR, η συχνότητα αυτών των λοιμώξεων ήταν εντονότερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 2,3%, εικονικό φάρμακο: 0,8%) από ό,τι σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 1,7%, εικονικό φάρμακο: 0,7%) όταν έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φίμωσης/επικτήτης φίμωσης συνυπάρχουσες με λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτήθηκε περιτομή.

Αύξηση της ούρησης

Αύξηση της ούρησης (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων πολλακιουρία, πολουρία και νυκτουρία) παρατηρήθηκε σε υψηλότερες συχνότητες σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 3,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 3,3%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,4%). Η αύξηση της ούρησης ήταν κυρίως ήπιας ή μέτριας έντασης. Η συχνότητα της αναφερόμενης νυκτουρίας ήταν παρόμοια για εικονικό φάρμακο και εμπαγλιφλοζίνη (< 1%).

Στις μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας EMPEROR, αύξηση της ούρησης παρατηρήθηκε σε παρόμοιες συχνότητες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0,9%, εικονικό φάρμακο 0,5%).

Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

Η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και εικονικό φάρμακο (7,0% και 7,2%) και υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (8,8%). Όπως και για το εικονικό φάρμακο, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκε συχνότερα για την εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Η ένταση (ήπια, μέτρια, βαριά) της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ήταν παρόμοια σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο. Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκε πιο συχνά σε γυναίκες υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχε διαφορά σε άνδρες.

Μείωση όγκου

Η συνολική συχνότητα μείωσης όγκου (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων μειωμένη αρτηριακή πίεση (περιπατητική), μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση, υπόταση, υποογκαιμία, ορθοστατική υπόταση και συγκοπή) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0,6%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 0,4%) και εικονικό φάρμακο (0,3%). Η συχνότητα συμβάντων μείωσης όγκου ήταν αυξημένη σε ασθενείς 75 ετών και άνω υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (2,3%) ή εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (4,3%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (2,1%).

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Η συνολική συχνότητα ασθενών με αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ήταν παρόμοια μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου (αυξημένη κρεατινίνη αίματος: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg 0,6%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg 0,1%, εικονικό φάρμακο 0,5% ·μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg 0,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg 0%, εικονικό φάρμακο 0,3%).

Οι αρχικές αυξήσεις της κρεατινίνης και οι αρχικές μειώσεις στους υπολογισθέντες ρυθμούς σπειραματικής διήθησης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ήταν σε γενικές γραμμές παροδικές κατά τη συνεχή θεραπεία ή αναστρέψιμες ύστερα από τη διακοπή του φαρμάκου κατά τη θεραπεία.

Σταθερά, στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη παρουσίασαν αρχική πτώση στον eGFR (μέση τιμή: 3 ml/min/1,73 m²). Ακολούθως, ο eGFR διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ο μέσος eGFR επέστρεψε στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι οξείες αιμοδυναμικές μεταβολές ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυτές τις μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται επίσης στις μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας EMPEROR και στη μελέτη EMPA-KIDNEY.

Αυξημένα λιπίδια ορού

Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την αρχική τιμή για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν συνολική χοληστερόλη 4,9% και 5,7% έναντι 3,5%, HDL χοληστερόλη 3,3% και 3,6% έναντι 0,4%, LDL χοληστερόλη 9,5% και 10,0% έναντι 7,5%, τριγλυκερίδια 9,2% και 9,9% έναντι 10,5%.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Οι μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στον αιματοκρίτη ήταν 3,4% και 3,6% για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,1% για το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη EMPA-REG Outcome, οι τιμές του αιματοκρίτη επανήλθαν στις αρχικές τιμές ύστερα από μια περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 30 ημερών μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη δοκιμή DINAMO έλαβαν θεραπεία 157 παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με διαβήτη τύπου 2, εκ των οποίων 52 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη, 52 λιναγλιπτίνη και 53 εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1).

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου ήταν η υπογλυκαιμία με υψηλότερα συνολικά ποσοστά για τους ασθενείς στη συγκεντρωτική ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg, συγκεντρωτικά: 23,1%, εικονικό φάρμακο: 9,4%). Κανένα από αυτά τα συμβάντα δεν ήταν σοβαρό ή απαιτούσε βοήθεια.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονές δόσεις έως και 800 mg εμπαγλιφλοζίνης σε υγιείς εθελοντές και πολλαπλές ημερήσιες δόσεις έως και 100 mg εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 δεν έδειξαν οποιαδήποτε τοξικότητα. Η εμπαγλιφλοζίνη αύξησε την αποβολή γλυκόζης στα ούρα οδηγώντας σε αύξηση του όγκου των ούρων. Η παρατηρούμενη αύξηση του όγκου των ούρων δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη και δεν είναι κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις πάνω από 800 mg στον άνθρωπο.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η απομάκρυνση της εμπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη, Αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), κωδικός ATC: A10BK03

Μηχανισμός δράσης

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένας αναστρέψιμος, πολύ ισχυρός (IC_{50} 1,3 nmol) και εκλεκτικός ανταγωνιστικός αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2). Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει 5.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για SGLT2 έναντι του SGLT1, του μείζονα μεταφορέα που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης στο έντερο. Ο SGLT2 έχει υψηλή έκφραση στον νεφρό, ενώ είναι πολύ χαμηλή ή δεν ανιχνεύεται έκφραση σε άλλους ιστούς. Αυτός είναι υπεύθυνος, ως ο επικρατής μεταφορέας, για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα πίσω στην κυκλοφορία. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία, ένα μεγαλύτερο ποσό γλυκόζης διηθείται και επαναρροφάται.

Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Η ποσότητα της γλυκόζης που απομακρύνεται από τον νεφρό μέσω αυτού του γλυκοζουρικού μηχανισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και τον ρυθμό πειραματικής διήθησης (GFR). Η αναστολή του SGLT2 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη αποβολή γλυκόζης στα ούρα. Επιπρόσθετα, η έναρξη θεραπείας εμπαγλιφλοζίνης αυξάνει την αποβολή νατρίου που οδηγεί σε οσμωτική διούρηση και μειωμένο ενδαγγειακό όγκο.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η αποβολή γλυκόζης στα ούρα αυξήθηκε αμέσως μετά την πρώτη δόση εμπαγλιφλοζίνης και είναι συνεχής κατά τη διάρκεια του 24ώρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος. Η αυξημένη αποβολή γλυκόζης στα ούρα είχε διατηρηθεί στο τέλος της περιόδου θεραπείας 4 εβδομάδων, με μέσο όρο κατά προσέγγιση 78 g/ημέρα. Η αυξημένη αποβολή της γλυκόζης στα ούρα οδήγησε σε άμεση μείωση στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Ο μηχανισμός δράσης της εμπαγλιφλοζίνης είναι ανεξάρτητος από τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων και την οδό ινσουλίνης και αυτό συμβάλλει σε χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Παρατηρήθηκε βελτίωση των υποκατάστατων δεικτών της λειτουργίας των βήτα-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του μοντέλου ομοιόστασης για την εκτίμηση

της λειτουργίας των βήτα-κυττάρων (HOMA-β). Επιπρόσθετα, η αποβολή γλυκόζης στα ούρα, επάγει απώλεια θερμίδων, που σχετίζεται με απώλεια σωματικού λίπους και μείωση σωματικού βάρους. Η γλυκοζουρία που παρατηρείται με την εμπαγλιφλοζίνη συνοδεύεται από διούρηση που ενδέχεται να συμβάλλει σε σταθερή και μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει επίσης την επανααρρόφηση νατρίου και αυξάνει την παροχή νατρίου στο περιφερικό σωληνάριο. Αυτό μπορεί να επηρεάσει διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων: της αύξησης της σωληναριοσπειραματικής ανατροφοδότησης και της μείωσης της ενδοσπειραματικής πίεσης, της μείωσης τόσο του προφορτίου όσο και του μεταφορτίου της καρδιάς, της μειορρύθμισης της συμπαθητικής δραστηριότητας και της μείωσης της τοιχωματικής τάσης αριστερής κοιλίας, όπως αποδεικνύεται από τις χαμηλότερες τιμές NT-proBNP οι οποίες μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιακή αναδιαμόρφωση, τις πιέσεις πλήρωσης και τη διαστολική λειτουργία καθώς και τη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας των νεφρών. Άλλες επιδράσεις, όπως αύξηση του αιματοκρίτη, μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να συμβάλλουν περαιτέρω στις ευεργετικές καρδιακές και νεφρικές επιδράσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Τόσο η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου όσο και η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας του διαβήτη τύπου 2.

Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα εκτιμήθηκαν σε ένα σύνολο 14.663 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε 12 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία κλινικές μελέτες. Από αυτούς τους ασθενείς, 9.295 έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 4.165 ασθενείς, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 5.130 ασθενείς). Σε πέντε μελέτες η διάρκεια θεραπείας ήταν 24 εβδομάδες. Οι επεκτάσεις αυτών και άλλων μελετών οδήγησαν σε έκθεση ασθενών σε εμπαγλιφλοζίνη για έως και 102 εβδομάδες.

Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, μια σουλφονυλουρία, αναστολείς DPP-4 και ινσουλίνη οδηγεί σε κλινικά σχετικές βελτιώσεις της HbA1c, της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG), του σωματικού βάρους και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης 25 mg είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν τον στόχο HbA1c κάτω από 7% και λιγότερους ασθενείς που χρειάζονται γλυκαιμική διάσωση σε σύγκριση με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο. Υψηλότερη αρχική τιμή HbA1c σχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση HbA1c. Επιπρόσθετα, η εμπαγλιφλοζίνη ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής μείωσε την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Μονοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη εκτιμήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) μείωση HbA1c σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2) και κλινικά σημαντική μείωση FPG.

Σε μία προκαθορισμένη ανάλυση ασθενών ($N = 201$) με αρχική τιμή $HbA1c \geq 8,5\%$, η θεραπεία οδήγησε σε μείωση HbA1c από την αρχική τιμή $-1,44\%$ για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, $-1,43\%$ για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg, $-1,04\%$ για σιταγλιπτίνη και μια αύξηση $0,01\%$ για εικονικό φάρμακο. Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο επέκταση αυτής της μελέτης, οι μειώσεις HbA1c, σωματικού βάρους και αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 76.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης εμπαγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία με διάρκεια 24 εβδομάδες^a

	Εικονικό φάρμακο	Jardiance		Σιταγλιπτίνη
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,91	7,87	7,86	7,85
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²				
	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Σωματικό βάρος (kg)				
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	78,23	78,35	77,80	79,31
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
Συστ. ΑΠ (mmHg)⁴				
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	130,4	133,0	129,9	132,5
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

³ 95% CI

⁴ LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

* τιμή $p < 0,0001$

Θεραπεία συνδυασμού

Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, σουλφονουρία, πιογλιταζόνη

Η εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, μετφορμίνη και μια σουλφονουρία ή πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3). Επιπρόσθετα οδήγησε σε μια κλινικά σχετική μείωση της FPG, της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο επέκταση αυτών των μελετών, οι μειώσεις HbA1c, σωματικού βάρους και αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 76.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών με διάρκεια 24 εβδομάδες^a

Επιπρόσθετη σε αγωγή με μετφορμίνη			
	Εικονικό φάρμακο	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,90	7,94	7,86
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Σωματικό βάρος (kg)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	79,73	81,59	82,21
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Συστ. ΑΠ (mmHg)²			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	128,6	129,6	130,0
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Επιπρόσθετη σε θεραπεία με μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία			
	Εικονικό φάρμακο	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,15	8,07	8,10
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Σωματικό βάρος (kg)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	76,23	77,08	77,50
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Συστ. ΑΠ (mmHg)²			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	128,8	128,7	129,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

Επιπρόσθετη σε αγωγή με πιογλιταζόνη +/- μετφορμίνη			
	Εικονικό φάρμακο	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,16	8,07	8,06
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²			
N	165	165	168
Σωματικό βάρος (kg)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	78,1	77,97	78,93
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,34	-1,62	-1,47
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Συστ. ΑΠ (mmHg)³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	125,7	126,5	126
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,7	-3,1	-4,0
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

³ LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

* τιμή $p < 0,0001$

Σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή

Μια μελέτη παραγοντικού σχεδιασμού διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη (5 mg και 500 mg, 5 mg και 1.000 mg, 12,5 mg και 500 mg, και 12,5 mg και 1.000 mg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα) παρείχε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην HbA1c (Πίνακας 4) και οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της FPG (σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά) και του σωματικού βάρους (σε σύγκριση με τη μετφορμίνη).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 24 της σύγκρισης της εμπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη με τα μεμονωμένα συστατικά^a

	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ^b			Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ^b			Μετφορμίνη ^c	
	+ Μετ 1.000 mg ^c	+ Μετ 2.000 mg ^c	Απουσία Μετ	+ Μετ 1.000 mg ^c	+ Μετ 2.000 mg ^c	Απουσί α μετ	1.000 m g	2.000 m g
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Σύγκριση έναντι εμπα (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Σύγκριση έναντι μετ (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Μετ = μετφορμίνη, εμπα = εμπαγλιφλοζίνη

¹ μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

^a Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) με τη χρήση της προσέγγισης εποπτευόμενων περιστατικών (OC)

^b Χορηγούμενη σε δύο ίσα διαιρεμένες δόσεις ανά ημέρα όταν χορηγείται μαζί με μετφορμίνη

^c Χορηγούμενη σε δύο ίσα διαιρεμένες δόσεις ανά ημέρα

* $p \leq 0,0062$ για την HbA1c

Εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5 mg, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις HbA1c και σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5). Επιπρόσθετα, οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μειώσεις FPG, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5 mg

Επιπρόσθετη σε αγωγή με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5 mg			
	Εικονικό φάρμακο⁵	Εμπαγλιφλοζίνη⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,96	7,97	7,97
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,14	-0,65	-0,56
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Σωματικό βάρος (kg)³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	82,3	88,4	84,4
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	130,1	130,4	131,0
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα, δεν αποτελεί μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

³ Το μοντέλο MMRM (μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων) στο FAS (OC) περιελάμβανε αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR (MDRD), γεωγραφική περιοχή, επίσκεψη, θεραπεία, και θεραπεία βάσει της αλληλεπίδρασης των επισκέψεων. Για το βάρος, περιελήφθηκε η αρχική τιμή βάρους.

⁴ Το μοντέλο MMRM (μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων) περιελάμβανε αρχική τιμή συστ. Α.Π. και αρχική τιμή HbA1c ως γραμμική(ές) συμμεταβλητή(ές), και αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή, θεραπεία, επίσκεψη και επίσκεψη βάσει αλληλεπίδρασης των θεραπειών ως σταθερές επιδράσεις.

⁵ Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν λιναγλιπτίνη 5 mg με θεραπεία υποβάθρου μετφορμίνης

⁶ Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 mg ή 25 mg λάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg και λιναγλιπτίνη 5 mg με θεραπεία υποβάθρου μετφορμίνης

* τιμή $p < 0,0001$

Σε μία προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών με αρχική τιμή HbA1c μεγαλύτερη ή ίση με το 8,5% η μείωση από την αρχική τιμή HbA1c ήταν -1,3% με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg στις 24 εβδομάδες ($p < 0,0001$) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα 24 μηνών εμπαγλιφλοζίνης, ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη σε σύγκριση με γλιμεπιρίδη

Σε μια μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης 25 mg έναντι γλιμεπιρίδης (έως και 4 mg την ημέρα) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε μετφορμίνη μόνο, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη καθημερινά οδήγησε σε ανώτερη μείωση HbA1c (Πίνακας 6) και μία κλινικά σημαντική μείωση FPG, σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη. Η εμπαγλιφλοζίνη καθημερινά οδήγησε σε μια στατιστικά σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος, τη συστολική και

διαστολική αρτηριακή πίεση και σε ένα στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με υπογλυκαιμικά συμβάντα σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη (2,5% για εμπαγλιφλοζίνη, 24,2% για γλιμεπιρίδη, $p < 0,0001$).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 104 σε μια μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία που συγκρίνει εμπαγλιφλοζίνη με γλιμεπιρίδη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη^a

	Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg	Γλιμεπιρίδη ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,92	7,92
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,66	-0,55
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²	33,6	30,9
N	765	780
Σωματικό βάρος (kg)		
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	82,52	83,03
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-3,12	1,34
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Συστ. ΑΠ (mmHg)²		
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	133,4	133,5
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-3,1	2,5
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

^b Έως και 4 mg γλιμεπιρίδης

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

* τιμή $p < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και τιμή $p = 0,0153$ για ανωτερότητα

** τιμή $p < 0,0001$

Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη

Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης, με ή χωρίς ταυτόχρονη αγωγή με μετφορμίνη, εκτιμήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, διάρκειας 52 εβδομάδων. Κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες και τις τελευταίες 12 εβδομάδες, η δόση ινσουλίνης διατηρήθηκε σταθερή, αλλά προσαρμόστηκε για να επιτευχθούν προγευματικά επίπεδα γλυκόζης < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] και μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] μεταξύ των εβδομάδων 19 και 40. Την Εβδομάδα 18, η εμπαγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 7).

Την Εβδομάδα 52, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση HbA1c και μείωση της δοσολογίας ινσουλίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και σε μια μείωση σε FPG και σωματικό βάρος.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στις 18 και 52 εβδομάδες σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαιγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ινσουλίνης με ή χωρίς μετφορμίνη

	Εικονικό φάρμακο	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) την εβδομάδα 18			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,33	8,39	8,29
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) την εβδομάδα 52²			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,25	8,40	8,37
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7% την εβδομάδα 52			
N	115	118	117
Δόση ινσουλίνης (IU/ημέρα) την εβδομάδα 52²			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	89,94	88,57	90,38
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	10,16	1,33	-1,06
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Σωματικό βάρος (kg) την εβδομάδα 52²			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	96,34	96,47	95,37
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,44	-1,95	-2,04
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Εβδομάδα 19-40: δοσολογικό σχήμα θεραπείας treat-to-target (θεραπεία με τιτλοποίηση για την επίτευξη των στόχων) για την προσαρμογή της δόσης ινσουλίνης για την επίτευξη προκαθορισμένων επιπέδων στόχου γλυκόζης (προγευματικά < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), μεταγευματικά < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* τιμή p < 0,0001

** τιμή p = 0,0003

*** τιμή p = 0,0005

τιμή p = 0,0040

Εμπαιγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαιγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη σε βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και/ή μια σουλφονυλουρία εκτιμήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, διάρκειας 78 εβδομάδων. Κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες, η δόση ινσουλίνης διατηρήθηκε σταθερή, αλλά προσαρμόστηκε για να επιτευχθεί FPG < 110 mg/dl τις επόμενες 60 εβδομάδες.

Την εβδομάδα 18, η εμπαιγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c (Πίνακας 8).

Στις 78 εβδομάδες, η εμπαιγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c και μείωση της δοσολογίας ινσουλίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η εμπαιγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση σε FPG, σωματικό βάρος και αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στις 18 και 78 εβδομάδες σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία^a

	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) την εβδομάδα 18			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,10	8,26	8,34
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) την εβδομάδα 78			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,09	8,27	8,29
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Δόση βασικής ινσουλίνης (IU/ημέρα) την εβδομάδα 78			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	47,84	45,13	48,43
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	5,45	-1,21	-0,47
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) - Ασθενείς που ολοκλήρωσαν, χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

¹ μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

* τιμή p < 0,0001

** τιμή p < 0,025

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, δεδομένα 52 εβδομάδων ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη σε αντιδιαβητική θεραπεία αξιολογήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για 52 εβδομάδες. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μια στατιστικά σημαντική μείωση HbA1c (Πίνακας 9) και κλινικά σημαντική βελτίωση της FPG σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Η βελτίωση της HbA1c, του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε για έως και 52 εβδομάδες.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα την εβδομάδα 24 σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαιγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με νεφρική δυσλειτουργία^a

	Εικονικό φάρμακο	Εμπαιγλιφλοζίνη 10 mg	Εμπαιγλιφλοζίνη 25 mg	Εικονικό φάρμακο	Εμπαιγλιφλοζίνη 25 mg
	eGFR ≥ 60 έως < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 έως < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Σωματικό βάρος (kg)²					
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
Συστ. ΑΠ (mmHg)²					
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως αποτέλεσμα της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

* p < 0,0001

Καρδιαγγειακή έκβαση

Η διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη EMPA-REG OUTCOME συνέκρινε τις συγκεντρωτικές δόσεις της εμπαιγλιφλοζίνης 10 mg και 25 mg με εικονικό φάρμακο ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη

καρδιαγγειακή νόσο. Ένα σύνολο 7.020 ασθενών έλαβαν θεραπεία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 2.345, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 2.342, εικονικό φάρμακο: 2.333) και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για διάμεσο χρόνο 3,1 ετών. Η μέση ηλικία ήταν 63 έτη, η μέση τιμή HbA1c ήταν 8,1% και το 71,5% ήταν άρρενες. Στην αρχική εκτίμηση, το 74% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη, το 48% με ινσουλίνη και το 43% με σουλφονουρία. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς (52,2%) είχαν eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², το 17,8% 45-60 ml/min/1,73 m² και το 7,7% 30-45 ml/min/1,73 m².

Την εβδομάδα 12 παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση (SE) βελτίωση στην HbA1c κατά τη σύγκριση με την αρχική τιμή 0,11% (0,02) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0,65% (0,02) και 0,71% (0,02) στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 και 25 mg. Μετά από τις 12 πρώτες εβδομάδες ο γλυκαιμικός έλεγχος βελτιστοποιήθηκε ανεξάρτητα από την ερευνητική θεραπεία. Επομένως, η επίδραση περιορίστηκε την εβδομάδα 94, με μια προσαρμοσμένη μέση (SE) βελτίωση στην HbA1c της τάξεως του 0,08% (0,02) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, 0,50% (0,02) και 0,55% (0,02) στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 και 25 mg.

Η εμπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη στην πρόληψη του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της θεραπείας καθορίστηκε από μια σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου χωρίς σημαντικές μεταβολές στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου ήταν συγκρίσιμη για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg (Εικόνα 1) και επιβεβαιώθηκε από μια βελτιωμένη συνολική επιβίωση (Πίνακας 10). Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στο κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από τον γλυκαιμικό έλεγχο ή τη νεφρική λειτουργία (eGFR) και γενικά συνεπής σε όλες τις κατηγορίες eGFR μέχρι eGFR 30 ml/min/1,73 m² στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME.

Η αποτελεσματικότητα για την αποτροπή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας δεν έχει τεκμηριωθεί οριστικά σε ασθενείς που χρησιμοποιούν εμπαγλιφλοζίνη ταυτόχρονα με αναστολείς DPP-4 ή σε ασθενείς μαύρου χρώματος καθώς η εκπροσώπηση των εν λόγω ομάδων στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME υπήρξε περιορισμένη.

Πίνακας 10: Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις παραμέτρους του και τη θνησιμότητα^a

	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη ^b
N	2.333	4.687
Χρόνος έως το πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95,02% CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
Τιμή p για ανωτερότητα		0,0382
Καρδιαγγειακός (CV) Θάνατος N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,62 (0,49, 0,77)
Τιμή p		< 0,0001
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,87 (0,70, 1,09)
Τιμή p		0,2189
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)

Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		1,24 (0,92, 1,67)
Τιμή p		0,1638
Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,68 (0,57, 0,82)
Τιμή p		< 0,0001
Μη Καρδιαγγειακή (CV) θνησιμότητα N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Σχετικός λόγος κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = καρδιαγγειακός, MI = έμφραγμα του μυοκαρδίου

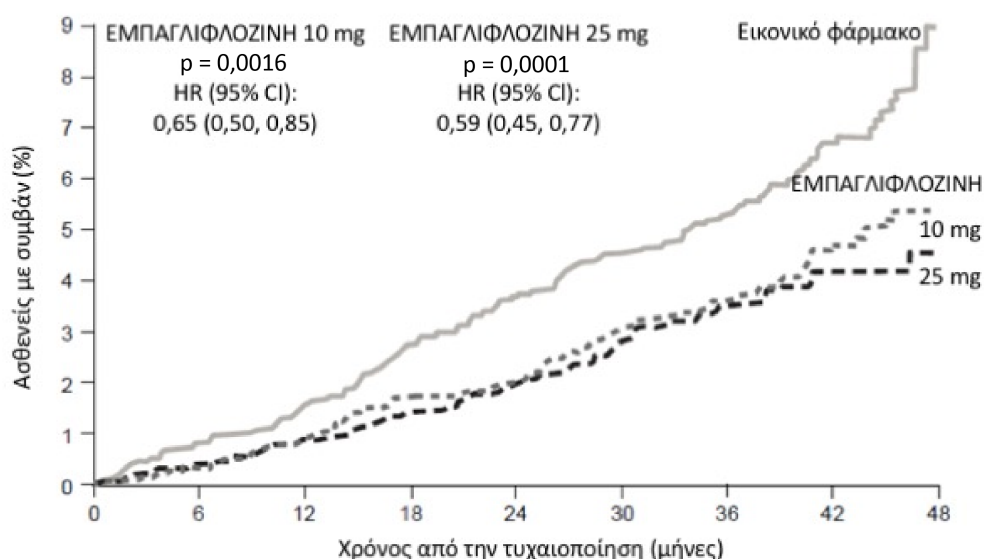
^a Σύνολο ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (TS), π.χ. ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση του φαρμάκου της μελέτης

^b Συγκεντρωτικές δόσεις εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και 25 mg

* Καθώς τα δεδομένα της δοκιμής συμπεριλήφθηκαν σε μια ενδιάμεση ανάλυση, εφαρμόστηκε ένα αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95,02%, το οποίο αντιστοιχεί σε μια τιμή p μικρότερη του 0,0498 για σημαντικότητα.

Εικόνα 1 Χρόνος έως το συμβάν καρδιαγγειακού θανάτου στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME

Μεμονωμένες δόσεις Εμπαγλιφλοζίνης έναντι Εικονικού φαρμάκου



Αρ. σε Κίνδυνο									
ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Εικονικό φάρμακο	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία

Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτεί νοσηλεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (εμπαγλιφλοζίνη 2,7%, εικονικό φάρμακο 4,1%, HR 0,65, 95% CI 0,50, 0,85).

Νεφροπάθεια

Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, για τον χρόνο μέχρι το πρώτο συμβάν νεφροπάθειας, το HR ήταν 0,61 (95% CI 0,53, 0,70) για την εμπαγλιφλοζίνη (12,7%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (18,8%).

Επιπλέον, η εμπαγλιφλοζίνη έδειξε υψηλότερη (HR 1,82, 95% CI 1,40, 2,37) εμφάνιση σταθερής νορμο- ή μικρολευκωματινουρίας (49,7%) σε ασθενείς με αρχική μακρολευκωματινουρία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (28,8%).

Γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας

Σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, πιογλιταζόνη ή μετφορμίνη συν μια σουλφονυλουρία οδήγησε σε μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή της FPG κατά -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε μετά από 24 εβδομάδες και διατηρήθηκε για 76 εβδομάδες.

Μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών

Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη σε μετφορμίνη ή μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία οδήγησε σε κλινικά σημαντική μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης 2 ωρών (δοκιμασία αντοχής μετά από γεύμα) στις 24 εβδομάδες (επιπρόσθετα σε μετφορμίνη: εικονικό φάρμακο +5,9 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: - 46,0 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: - 44,6 mg/dl, επιπρόσθετα σε μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία: εικονικό φάρμακο -2,3 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: - 35,7 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: - 36,6 mg/dl).

Ασθενείς με υψηλή αρχική τιμή HbA1c > 10%

Σε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση τριών μελετών φάσης 3, η θεραπεία με ανοιχτής ετικέτας εμπαγλιφλοζίνη 25 mg σε ασθενείς με βαριά υπεργλυκαιμία (N = 184, μέση αρχική τιμή της HbA1c 11,15%) οδήγησε σε κλινικά σχετική μείωση HbA1c από την αρχική τιμή κατά 3,27% την εβδομάδα 24. Σε αυτές τις μελέτες δεν συμπεριλαμβάνονταν σκέλη εικονικού φαρμάκου ή εμπαγλιφλοζίνης 10 mg.

Σωματικό βάρος

Σε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση 4 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους (-0,24 kg για εικονικό φάρμακο, -2,04 kg για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και -2,26 kg για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg) την εβδομάδα 24 που διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 52 (-0,16 kg για εικονικό φάρμακο, -1,96 kg για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και -2,25 kg για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg).

Αρτηριακή πίεση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης εκτιμήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υψηλή αρτηριακή πίεση υπό διαφορετικές αντιδιαβητικές και έως και 2 αντιυπερτασικές θεραπείες. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη μία φορά την ημέρα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c και της 24ωρης μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης όπως προσδιορίστηκε με περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης (Πίνακας 11). Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μειώσεις της συστολικής ΑΠ και διαστολικής ΑΠ σε καθιστή θέση.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 12 σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση^a

	Εικονικό φάρμακο	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) την εβδομάδα 12¹			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,90	7,87	7,92
Μεταβολή από την αρχική τιμή ²	0,03	-0,59	-0,62
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ² (95% CI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24ωρη συστ. ΑΠ την εβδομάδα 12³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	131,72	131,34	131,18
Μεταβολή από την αρχική τιμή ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24ωρη διαστ. ΑΠ την εβδομάδα 12³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	75,16	75,13	74,64
Μεταβολή από την αρχική τιμή ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS)

¹ LOCF, τιμές μετά από λήψη θεραπείας αντιδιαβητικής διάσωσης λογοκριμένες

² Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή και αριθμό αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων

³ LOCF, τιμές μετά από λήψη θεραπείας αντιδιαβητικής διάσωσης ή αλλαγή θεραπείας αντιυπερτασικής διάσωσης λογοκριμένες

⁴ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή συστ. Α.Π., αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή και αριθμό αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων

⁵ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή διαστ. Α.Π., αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή και αριθμό αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων

* τιμή $p < 0,0001$

** τιμή $p < 0,001$

Σε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση 4 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: -3,9 mmHg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: -4,3 mmHg) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (-0,5 mmHg) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: -1,8 mmHg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: -2,0 mmHg) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (-0,5 mmHg) την εβδομάδα 24 που διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 52.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (EMPEROR-Reduced) διεξήχθη σε 3.730 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης II-IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, [New York Heart Association, NYHA]) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (LVEF $\leq 40\%$) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg μία φορά την ημέρα ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής για καρδιακή ανεπάρκεια. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι το κριθέν πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού (CV) θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (HHF). Τα περιστατικά κριθείσας HHF (πρώτης και επαναλαμβανόμενης) και η κλίση μεταβολής από την έναρξη του eGFR (CKD-EPI)_{cr} συμπεριλήφθηκαν στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης. Η θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια κατά την έναρξη περιλάμβανε αναστολείς MEA/αποκλειστές των υποδοχέων της

αγγειοτενσίνης/υποδοχέα αγγειοτενσίνης-αναστολέας νεπριλυσίνης (88,3%), βήτα αποκλειστές (94,7%), ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (71,3%) και διουρητικά (95,0%).

Ένα σύνολο 1.863 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε εμπλαγλιφλοζίνη 10 mg (εικονικό φάρμακο: 1.867) και παρακολούθηθηκαν για διάμεση διάρκεια 15,7 μηνών. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 76,1% άνδρες και 23,9% γυναίκες με μέση ηλικία 66,8 ετών (εύρος: 25-94 ετών), ενώ το 26,8% ήταν 75 ετών και άνω. Το 70,5% του πληθυσμού της μελέτης ήταν Λευκοί, το 18,0% Ασιάτες και το 6,9% Μαύροι/Αφροαμερικανοί. Κατά την τυχαιοποίηση, το 75,1% των ασθενών ήταν τάξης NYHA II, το 24,4% ήταν τάξης III και το 0,5% ήταν τάξης IV. Το μέσο LVEF ήταν 27,5%. Κατά την έναρξη, ο μέσος eGFR ήταν 62,0 ml/min/1,73 m² και ο διάμεσος λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη στα ούρα (UACR) ήταν 22 mg/g. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς (51,7%) είχαν eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², 24,1% 45 έως < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% 30 έως < 45 ml/min/1,73 m² και 5,3% 20 έως < 30 ml/min/1,73 m².

Η εμπλαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη ως προς τη μείωση του κινδύνου του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου ή της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η εμπλαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο περιστατικών HHF (πρώτη και επαναλαμβανόμενη) και μείωσε σημαντικά τον ρυθμό έκπτωσης του eGFR (Πίνακας 12, Εικόνα 2).

Πίνακας 12: Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις παραμέτρους του και τα δύο βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που συμπεριλήφθηκαν στις προκαθορισμένες δοκιμασίες επιβεβαίωσης

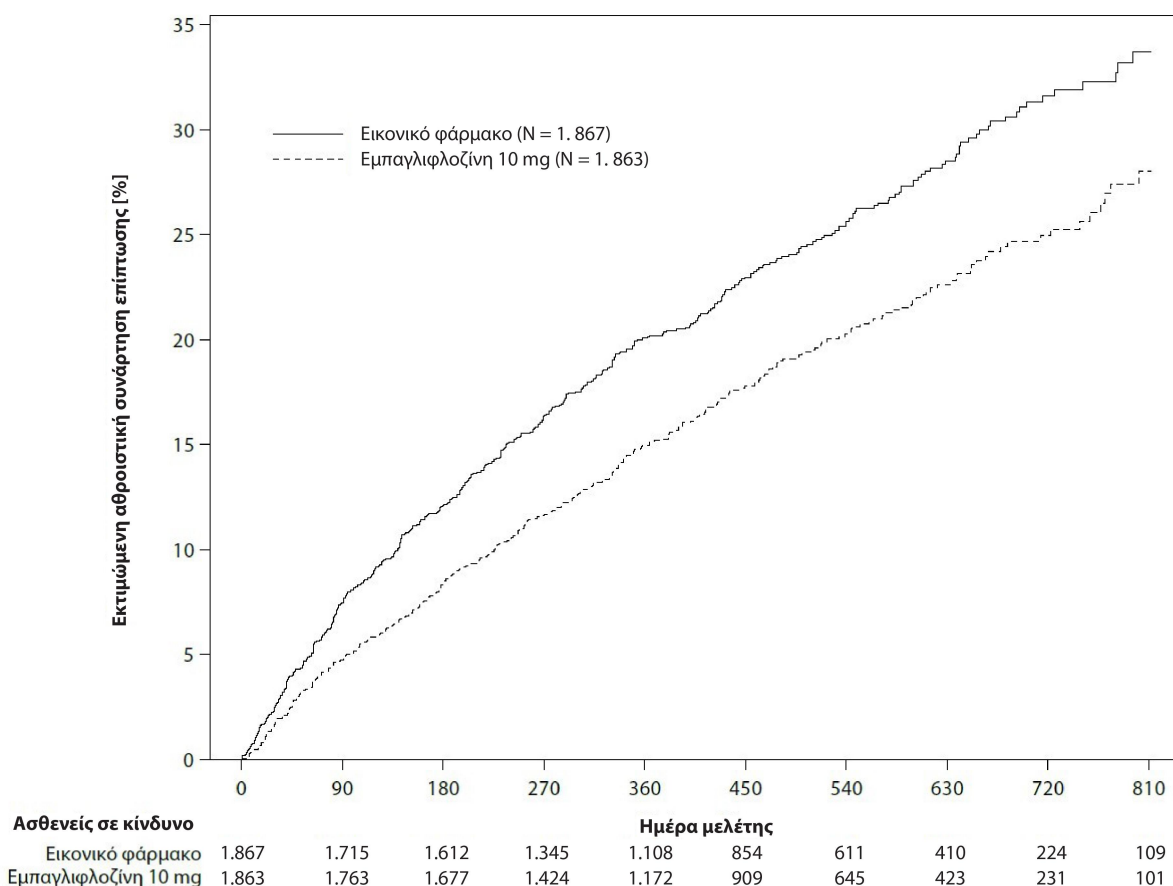
	Εικονικό φάρμακο	Εμπλαγλιφλοζίνη 10 mg
N	1.867	1.863
Χρόνος μέχρι πρώτο συμβάν CV θανάτου ή HHF, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)*		0,75 (0,65, 0,86)
Τιμή p για ανωτερότητα		< 0,0001
CV θάνατος, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,92 (0,75, 1,12)
HHF (πρώτο περιστατικό), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,69 (0,59, 0,81)
HHF (πρώτη και επαναλαμβανόμενη), N συμβάντων	553	388
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)*		0,70 (0,58, 0,85)
Τιμή p		0,0003
Κλίση eGFR (CKD-EPI)^{cr**}, Ρυθμός έκπτωσης (ml/min/1,73 m²/έτος)	-2,28	-0,55
Διαφορά της θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		1,73 (1,10, 2,37)
Τιμή p		< 0,0001

CV = καρδιαγγειακός, HHF = νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, eGFR = Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, CKD EPI = Εξίσωση της Επιδημιολογικής Συνεργασίας Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

* Τα συμβάντα CV θανάτου και HHF κρίθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή κλινικών συμβάντων και αναλύθηκαν με βάση το τυχαιοποιημένο σύνολο.

** Η κλίση eGFR αναλύθηκε με βάση το σύνολο των υποβληθέντων σε θεραπεία. Η τομή είναι -0,95 ml/min/1,73 m² για το εικονικό φάρμακο και -3,02 ml/min/1,73 m² για την εμπλαγλιφλοζίνη. Η τομή αντιπροσωπεύει την οξεία επίδραση στον eGFR, ενώ η κλίση αντιπροσωπεύει τη μακροπρόθεσμη επίδραση.

Εικόνα 2 Χρόνος μέχρι πρώτο συμβάν κριθέντος CV θανάτου ή HHF



Τα αποτελέσματα του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου ήταν γενικά συνεπή με αναλογία κινδύνου (HR) κάτω από 1 σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με ή χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (έως και eGFR 20 ml/min/1,73 m²).

Εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (EMPEROR-Preserved) διεξήχθη σε 5.988 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης II-IV κατά NYHA) και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (LVEF > 40%) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg μία φορά την ημέρα ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι το κριθέν πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού (CV) θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (HHF). Τα περιστατικά κριθείσας HHF (πρώτης και επαναλαμβανόμενης), και η κλίση μεταβολής από την έναρξη του eGFR (CKD-EPI)_{cr} συμπεριλήφθηκαν στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης. Η θεραπεία έναρξης περιλάμβανε αναστολείς ΜΕΑ/αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης/υποδοχέα αγγειοτενσίνης-αναστολέας νεπριλυσίνης (80,7%), βήτα αποκλειστές (86,3%), ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (37,5%) και διουρητικά (86,2%).

Ένα σύνολο 2.997 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (εικονικό φάρμακο: 2.991) και παρακολούθηθηκαν για διάμεση διάρκεια 26,2 μηνών. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 55,3% άνδρες και 44,7% γυναίκες με μέση ηλικία 71,9 ετών (εύρος: 22-100 ετών), ενώ το 43,0% ήταν 75 ετών και άνω. Το 75,9% του πληθυσμού της μελέτης ήταν Λευκοί, το 13,8% Ασιάτες και το 4,3% Μαύροι/Αφροαμερικανοί. Κατά την τυχαιοποίηση, το 81,5% των ασθενών ήταν τάξης NYHA II, το 18,1% ήταν τάξης III και το 0,3% ήταν τάξης IV. Ο πληθυσμός της μελέτης EMPEROR-Preserved περιλάμβανε ασθενείς με LVEF < 50% (33,1%), με LVEF 50 έως < 60% (34,4%) και LVEF ≥ 60% (32,5%). Κατά την έναρξη, ο μέσος eGFR ήταν 60,6 ml/min/1,73 m² και ο διάμεσος λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη στα ούρα (UACR) ήταν 21 mg/g. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς

(50,1%) είχαν $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 26,1% 45 έως $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 18,6% 30 έως $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και 4,9% 20 έως $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Η εμπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη ως προς τη μείωση του κινδύνου του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου ή της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο περιστατικών HHF (πρώτη και επαναλαμβανόμενη) και μείωσε σημαντικά τον ρυθμό έκπτωσης του $eGFR$ (Πίνακας 13, Εικόνα 3).

Πίνακας 13: Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις παραμέτρους του και τα δύο βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που συμπεριλήφθηκαν στις προκαθορισμένες δοκιμασίες επιβεβαίωσης

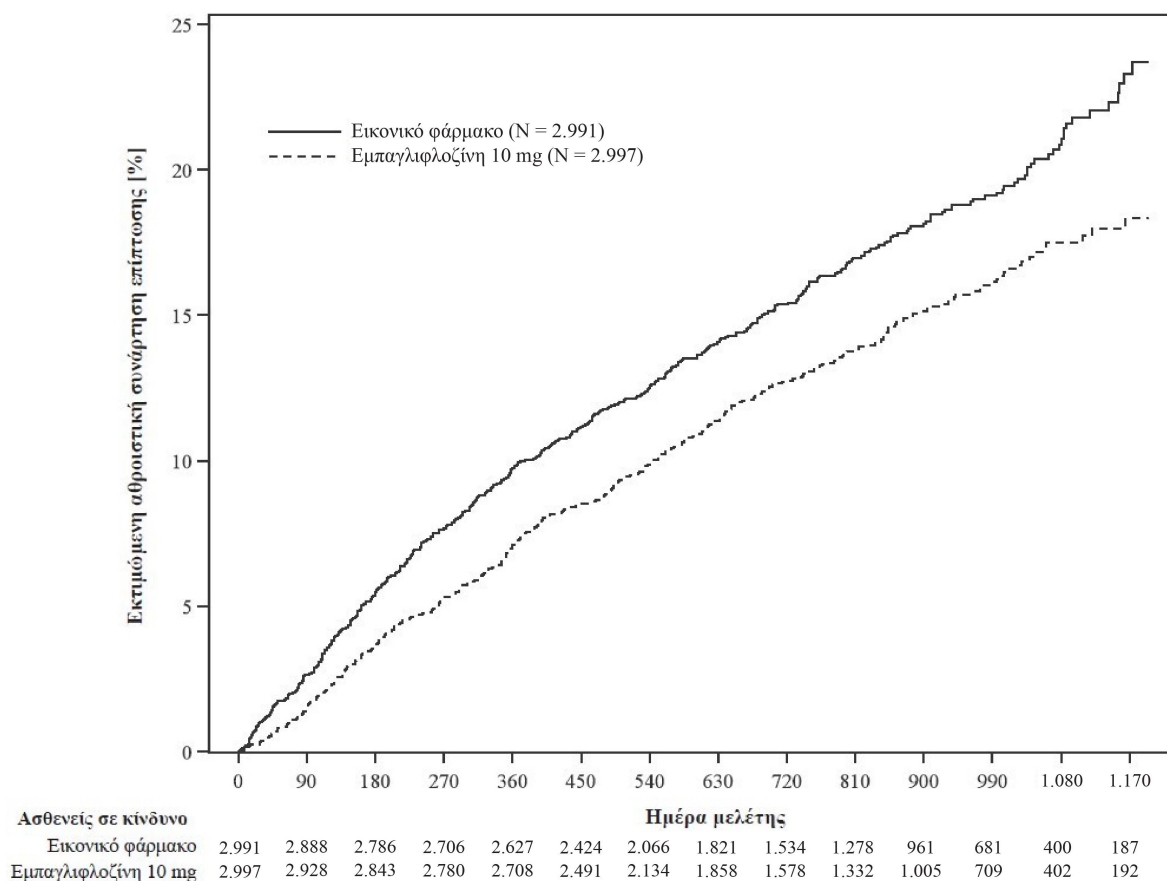
	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg
N	2.991	2.997
Χρόνος μέχρι πρώτο συμβάν CV θανάτου ή HHF, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)*		0,79 (0,69, 0,90)
Τιμή p για ανωτερότητα		0,0003
CV θάνατος, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,91 (0,76, 1,09)
HHF (πρώτο περιστατικό), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,71 (0,60, 0,83)
HHF (πρώτη και επαναλαμβανόμενη), N συμβάντων	541	407
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)*		0,73 (0,61, 0,88)
Τιμή p		0,0009
Κλίση $eGFR$ (CKD-EPI)$_{cr}^{**}$, Ρυθμός έκπτωσης ($\text{ml/min/1,73 m}^2/\text{έτος}$)	-2,62	-1,25
Διαφορά της θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		1,36 (1,06, 1,66)
Τιμή p		< 0,0001

CV = καρδιαγγειακός, HHF = νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, $eGFR$ = Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, CKD EPI = Εξίσωση της Επιδημιολογικής Συνεργασίας Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

* Τα συμβάντα CV θανάτου και HHF κρίθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή κλινικών συμβάντων και αναλύθηκαν με βάση το τυχαίοποιημένο σύνολο.

** Η κλίση $eGFR$ αναλύθηκε με βάση το σύνολο των υποβληθέντων σε θεραπεία. Η τομή είναι $-0,18 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ για το εικονικό φάρμακο και $-3,02 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ για την εμπαγλιφλοζίνη. Η τομή αντιπροσωπεύει την οξεία επίδραση στον $eGFR$, ενώ η κλίση αντιπροσωπεύει τη μακροπρόθεσμη επίδραση.

Εικόνα 3 Χρόνος μέχρι πρώτο συμβάν κριθέντος CV θανάτου ή HHF



Τα αποτελέσματα του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου ήταν συνεπή σε καθεμία από τις προκαθορισμένες υποομάδες που κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα π.χ. με βάση το LVEF, την κατάσταση διαβήτη ή τη νεφρική λειτουργία (έως και eGFR 20 ml/min/1,73 m²).

Χρόνια νεφρική νόσος

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg μία φορά την ημέρα (EMPA-KIDNEY) διεξήχθη σε 6.609 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (eGFR $\geq$ 20 - < 45 ml/min/1,73 m², ή eGFR $\geq$ 45 - < 90 ml/min/1,73 m² με λόγο λευκοματίνης προς κρεατινίνη στα ούρα (UACR) $\geq$ 200 mg/g) για την αξιολόγηση των καρδιονεφρικών εκβάσεων ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι το πρώτο περιστατικό εξέλιξης της νεφρικής νόσου (σταθερή μείωση του eGFR $\geq$ 40% από την τυχαιοποίηση, σταθερός eGFR < 10 ml/min/1,73 m², νεφρική νόσος τελικού σταδίου ή νεφρικός θάνατος) ή καρδιαγγειακού θανάτου. Το πρώτο περιστατικό νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακού θανάτου, η νοσηλεία κάθε αιτιολογίας (πρώτη και επαναλαμβανόμενη) και η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας συμπεριλήφθηκαν στις δοκιμασίες επιβεβαίωσης. Η θεραπεία κατά την έναρξη περιλάμβανε κατάλληλη χρήση ενός αναστολέα RAS (85,2% αναστολέας MEA ή αποκλειστής υποδοχέων της αγγειοτενσίνης).

Ένα σύνολο 3.304 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (εικονικό φάρμακο: 3.305) και παρακολούθηθηκαν για διάμεση διάρκεια 24,3 μηνών. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 66,8% άνδρες και 33,2% γυναίκες με μέση ηλικία 63,3 ετών (εύρος: 18-94 ετών), ενώ το 23,0% ήταν 75 ετών και άνω. Το 58,4% του πληθυσμού της μελέτης ήταν Λευκοί, το 36,2% Ασιάτες και το 4,0% Μαύροι/Αφροαμερικανοί.

Κατά την έναρξη, ο μέσος eGFR ήταν 37,3 ml/min/1,73 m², 21,2% των ασθενών είχαν eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m², 44,3% 30 έως < 45 ml/min/1,73 m² και 34,5% < 30 ml/min/1,73 m² συμπεριλαμβανομένων 254 ασθενών με eGFR < 20 ml/min/1,73 m². Ο διάμεσος UACR ήταν

329 mg/g, 20,1% των ασθενών είχαν UACR < 30 mg/g, 28,2% είχαν UACR 30 έως ≤ 300 mg/g και 51,7% είχαν UACR > 300 mg/g· 41,1% των ασθενών είχαν UACR < 200 mg/g. Οι πρωταρχικές αιτίες της ΧΝΝ ήταν διαβητική νεφροπάθεια/διαβητική νεφρική νόσος (31%), σπειραματική νόσος (25%), υπέρτασική/νεφραγγειακή νόσος (22%) και άλλη/άγνωστη (22%).

Η εμπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη ως προς τη μείωση του κινδύνου του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου της εξέλιξης της νεφρικής νόσου ή του καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 14). Επιπλέον, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλείας κάθε αιτιολογίας (πρώτη και επαναλαμβανόμενη).

Πίνακας 14: Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που συμπεριλήφθηκαν στις προκαθορισμένες δοκιμασίες επιβεβαίωσης και τις παραμέτρους του

	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg
N	3.305	3.304
Χρόνος μέχρι το πρώτο περιστατικό εξέλιξης της νεφρικής νόσου (σταθερή μείωση του eGFR ≥ 40% από την τυχαιοποίηση, σταθερός eGFR < 10 ml/min/1,73 m², νεφρική νόσος τελικού σταδίου* (ESKD) ή νεφρικός θάνατος) ή καρδιαγγειακού θανάτου, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (99,83% CI)		0,72 (0,59, 0,89)
Τιμή p για ανωτερότητα		< 0,0001
Σταθερή μείωση του eGFR ≥ 40% από την τυχαιοποίηση, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,70 (0,61, 0,81)
Τιμή p		< 0,0001
ESKD* ή σταθερός eGFR < 10 ml/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,69 (0,56, 0,84)
Τιμή p		0,0003
Νεφρικός θάνατος, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		
Τιμή p		
CV θάνατος, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,84 (0,60, 1,19)
Τιμή p		0,3366
ESKD ή CV θάνατος, N (%)[#]	217 (6,6)	163 (4,9)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,73 (0,59, 0,89)
Τιμή p		0,0023
Περιστατικό νοσηλείας κάθε αιτιολογίας (πρώτη και επαναλαμβανόμενη), N συμβάντων	1.895	1.611
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (99,03% CI)		0,86 (0,75, 0,98)
Τιμή p		0,0025

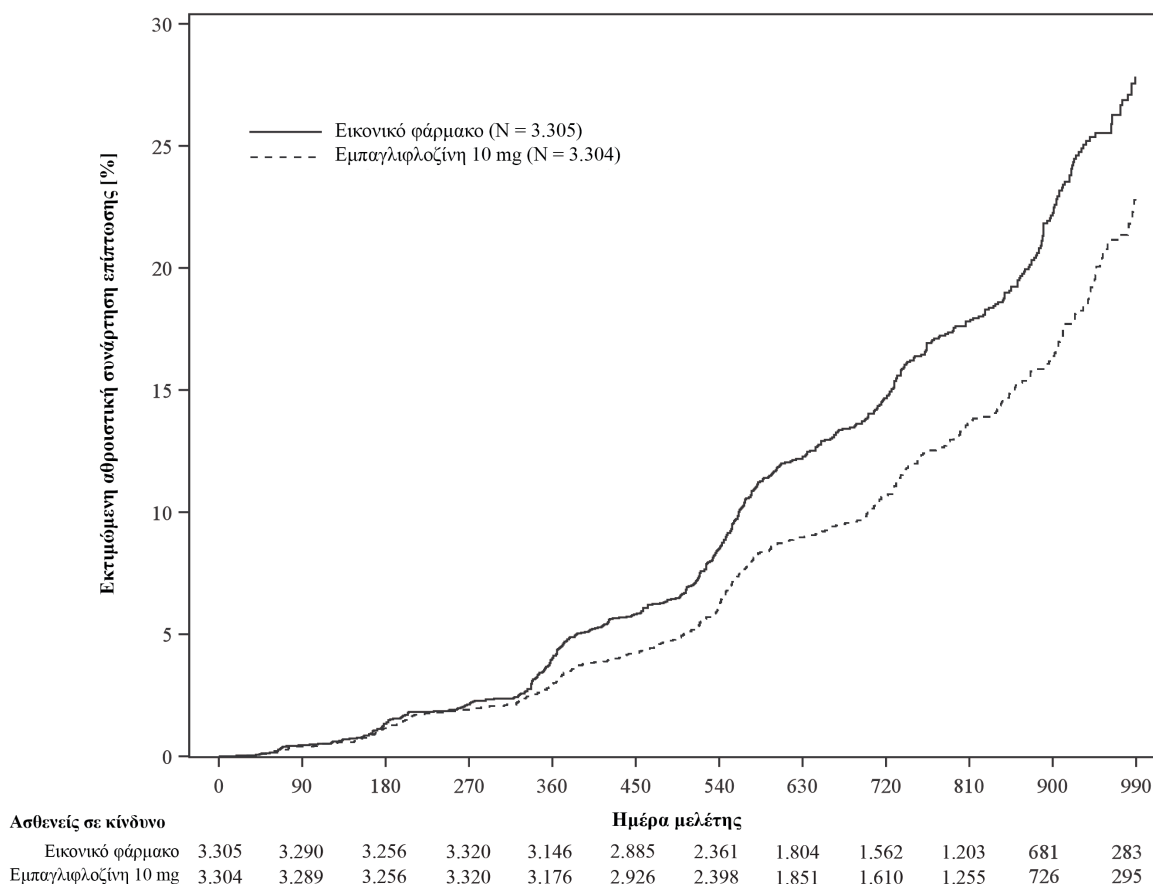
CV = καρδιαγγειακός, eGFR = Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

* Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESKD) ορίζεται ως η έναρξη αιμοδιαπίδυσης συντήρησης ή η λήψη μεταμόσχευσης νεφρού.

** Υπήρχαν πολύ λίγα συμβάντα νεφρικού θανάτου για να υπολογιστεί μια αξιόπιστη αναλογία κινδύνου.

Προκαθορίστηκε ως ένα από τα δύο κριτήρια διακοπής στην προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση.

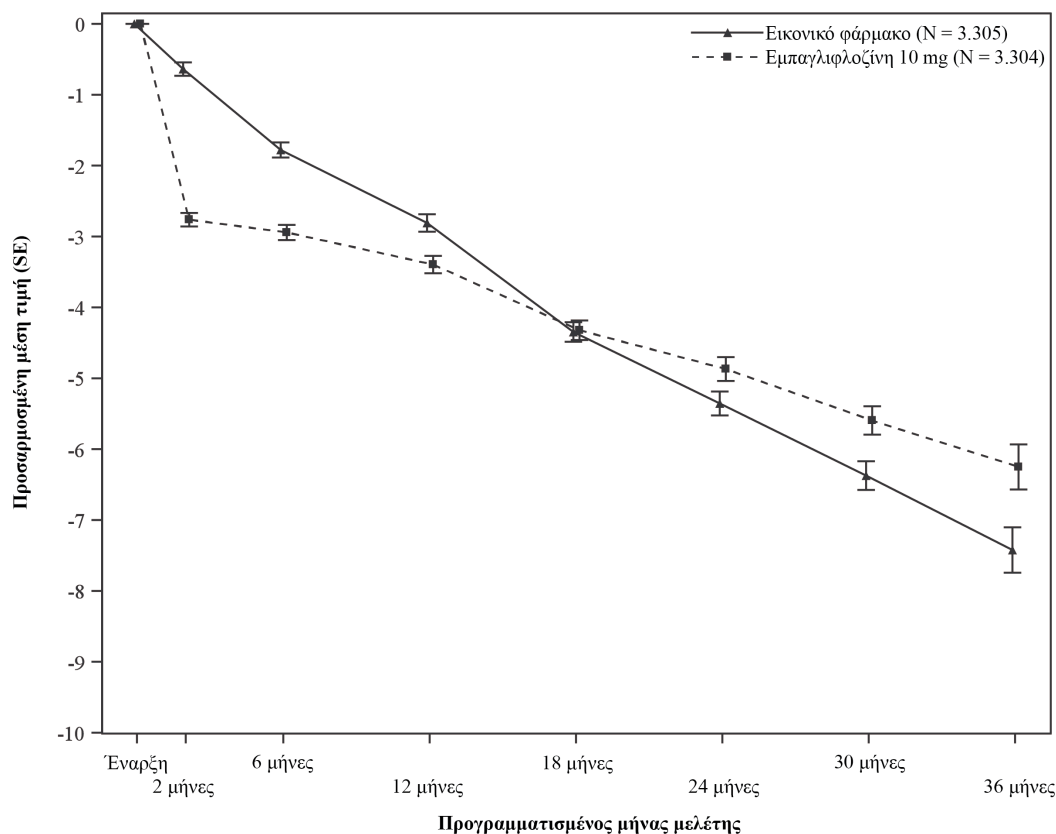
Εικόνα 4 Χρόνος μέχρι πρώτο συμβάν εξέλιξης της νεφρικής νόσου ή κριθέντος CV θανάτου, εκτιμώμενη αθροιστική συνάρτηση επίπτωσης



Τα αποτελέσματα του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου ήταν γενικά συνεπή σε καθεμία από τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των κατηγοριών eGFR, της υποκείμενης αιτίας της νεφρικής νόσου, της κατάστασης διαβήτη ή της χρήσης αναστολέων RAS υποβάθρου. Τα οφέλη από τη θεραπεία ήταν σαφώς πιο εμφανή σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα λευκωματινουρίας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η μείωση του eGFR διαχρονικά ήταν βραδύτερη στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 5). Η εμπαγλιφλοζίνη επιβράδυνε τον ετήσιο ρυθμό της μείωσης του eGFR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 1,37 ml/min/1,73 m²/έτος (95% CI 1,16, 1,59), με βάση μια προκαθορισμένη ανάλυση όλων των μετρήσεων του eGFR που πραγματοποιήθηκαν από την επίσκεψη στους 2 μήνες έως την τελική επίσκεψη παρακολούθησης. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη παρουσίασαν αρχική πτώση του eGFR, η οποία επέστρεψε προς την αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας, όπως καταδείχθηκε σε αρκετές από τις μελέτες της εμπαγλιφλοζίνης, υποστηρίζοντας ότι οι αιμοδυναμικές αλλαγές παίζουν ρόλο στις οξείες επιδράσεις της εμπαγλιφλοζίνης στον eGFR.

Εικόνα 5 Διαχρονική μεταβολή του eGFR*



* Διαχρονικά αποτελέσματα eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM) - τυχαιοποιημένο σύνολο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης (10 mg με πιθανή αύξηση της δόσης στα 25 mg) και της λιναγλιπτίνης (5 mg) μία φορά την ημέρα μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 10 έως 17 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (DINAMO) για 26 εβδομάδες, με μια περίοδο επέκτασης της ασφάλειας έως 52 εβδομάδες. Οι θεραπείες υποβάθρου ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης περιλάμβαναν μετφορμίνη (51%), συνδυασμό μετφορμίνης και ινσουλίνης (40,1%), ινσουλίνη (3,2%) ή καμία (5,7%).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της HbA1c την εβδομάδα 26 μεταξύ της εμπαγλιφλοζίνης (N = 52) και του εικονικού φαρμάκου (N = 53) κατά -0,84% ήταν κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική (95% CI -1,50, -0,19· p = 0,0116). Επιπλέον, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα μια κλινικά σημαντική προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της FPG κατά -35,2 mg/dl (95% CI -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)].

Καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσος

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Jardiance σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην καρδιακή ανεπάρκεια και στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης έχει χαρακτηριστεί εκτενώς σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά από του στόματος χορήγηση, η εμπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος να επιτυγχάνονται σε διάμεσο χρόνο $t_{\max}$ 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ακολούθως, οι συγκεντρώσεις πλάσματος έφθιναν με διφασικό τρόπο με μια φάση ταχείας κατανομής και μια σχετικά βραδεία τελική φάση. Η σταθεροποιημένης κατάστασης μέση AUC πλάσματος και η $C_{\max}$ ήταν 1.870 nmol.h/l και 259 nmol/l με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 4.740 nmol.h/l και 687 nmol/l με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg μία φορά την ημέρα. Η συστηματική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της εμπαγλιφλοζίνης εφάπαξ δόσης και σταθερής κατάστασης ήταν παρόμοιες, υποδηλώνοντας γραμμική φαρμακοκινητική σε σχέση με τον χρόνο. Δεν υπήρχαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης μεταξύ υγιών εθελοντών και ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης 25 mg μετά από τη λήψη ενός γεύματος υψηλών λιπαρών και υψηλών θερμίδων οδήγησε σε ελαφρά μικρότερη έκθεση. Η AUC μειώθηκε κατά 16% περίπου και η $C_{\max}$ μειώθηκε κατά 37% περίπου σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική και η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε ότι είναι 73,8 l με βάση την ανάλυση της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού. Μετά από τη χορήγηση από του στόματος διαλύματος [^{14}C]-εμπαγλιφλοζίνης σε υγιείς εθελοντές, ο καταμερισμός ερυθροκυττάρων ήταν περίπου 37% και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 86%.

Βιομετασχηματισμός

Δεν ανιχνεύθηκαν μείζονες μεταβολίτες της εμπαγλιφλοζίνης στο ανθρώπινο πλάσμα και οι πιο διαδεδομένοι μεταβολίτες ήταν τρία συζυγή γλυκουρονίδια (2-, 3- και 6-O γλυκουρονίδιο). Η συστηματική έκθεση κάθε μεταβολίτη ήταν κάτω από 10% του συνολικού σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού. *In vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι η κύρια οδός μεταβολισμού εμπαγλιφλοζίνης στον άνθρωπο είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 και UGT1A9.

Αποβολή

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η φαινόμενη τελική ημίσεια ζωής αποβολής της εμπαγλιφλοζίνης εκτιμήθηκε ότι είναι 12,4 ώρες και η φαινόμενη κάθαρση μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν 10,6 l/ώρα. Οι διακυμάνσεις μεταξύ ατόμων και οι υπολειμματικές διακυμάνσεις για την κάθαρση εμπαγλιφλοζίνης μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν 39,1% και 35,8% αντιστοίχως. Με δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως, σταθερής κατάστασης συγκεντρώσεις πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης επιτεύχθηκαν στην πέμπτη δόση. Σε συνέπεια με την ημίσεια ζωή, έως και 22% συσσώρευση, αναφορικά με την AUC πλάσματος παρατηρήθηκε σε σταθερή κατάσταση. Μετά από του στόματος χορήγηση διαλύματος εμπαγλιφλοζίνης επισημασμένης με [^{14}C] σε υγιείς εθελοντές, περίπου το 96% της χορηγηθείσας με το φάρμακο ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα (41%) ή τα ούρα (54%). Το μεγαλύτερο μέρος της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν αμετάβλητο μητρικό φάρμακο και περίπου η μισή σχετιζόμενη με το φάρμακο ραδιενέργεια που απεκκρίθηκε στα ούρα ήταν αμετάβλητο μητρικό φάρμακο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια/τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESKD), η AUC της εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά περίπου 18%, 20%, 66% και 48% αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης ήταν παρόμοια σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια/ESKD σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα κορυφαία επίπεδα πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης ήταν περίπου 20% υψηλότερα σε άτομα με ήπια και βαριά νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού κατέδειξε ότι η φαινόμενη κάθαρση εμπαγλιφλοζίνης μετά από του στόματος χορήγηση μειώθηκε με μια μείωση του $eGFR$, οδηγώντας σε αύξηση στην έκθεση φαρμάκου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την ταξινόμηση Child-Pugh, η AUC της εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά περίπου 23%, 47% και 75% και η C_{max} κατά περίπου 4%, 23% και 48% αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δείκτης μάζας σώματος

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Σε αυτή την ανάλυση, η AUC εκτιμήθηκε ότι είναι 5,82%, 10,4%, και 17,3% χαμηλότερη σε άτομα με ΔΜΣ 30, 35 και 45 kg/m^2 , αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m^2 .

Φύλο

Το φύλο δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Φυλή

Στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC εκτιμήθηκε ότι είναι 13,5% υψηλότερη σε Ασιάτες με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m^2 , σε σύγκριση με μη Ασιάτες με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m^2 .

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια παιδιατρική μελέτη Φάσης 1 εξέτασε τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της εμπαγλιφλοζίνης (5 mg, 10 mg και 25 mg) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας ≥ 10 έως < 18 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που απαντώνται στα ενήλικα άτομα.

Μια παιδιατρική μελέτη Φάσης 3 εξέτασε τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική (μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή) της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg με πιθανή αύξηση της δόσης στα 25 mg σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης που παρατηρήθηκε ήταν συνολικά συγκρίσιμη στους ενήλικες και στα παιδιά και τους εφήβους. Η από του στόματος χορήγηση της εμπαγλιφλοζίνης οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς.

Οι γεωμετρικές μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις και οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν ήταν 26,6 nmol/l και 308 nmol/l με την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg μία φορά την ημέρα και 67,0 nmol/l και 525 nmol/l με την εμπαγλιφλοζίνη 25 mg μία φορά την ημέρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου.

Σε μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά και σκύλους, παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας σε εκθέσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 10 φορές την κλινική δόση της εμπαγλιφλοζίνης. Η κύρια τοξικότητα ήταν σχετική με δευτερεύουσα φαρμακολογία σχετιζόμενη με απώλεια γλυκόζης στα ούρα και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου μειωμένου σωματικού βάρους και σωματικού λίπους, αυξημένης κατανάλωσης τροφής, διάρροιας, αφυδάτωσης, μειωμένης γλυκόζης ορού και αυξήσεων σε άλλες παραμέτρους του ορού που αντανακλούν αυξημένο πρωτεϊνικό μεταβολισμό και γλυκονεογένεση, αλλαγές ούρων, όπως πολυουρία και γλυκοζουρία και μικροσκοπικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης μεταλλοποίησης στους νεφρούς και σε ορισμένους μαλακούς και αγγειακούς ιστούς. Μικροσκοπική ένδειξη των επιδράσεων της υπερβολικής φαρμακολογίας στο νεφρό παρατηρήθηκε σε μερικά είδη, συμπεριλαμβανομένης σωληναριακής διάτασης, καθώς και σωληναριακής και πυελικής μεταλλοποίησης σε περίπου 4 φορές την κλινική AUC έκθεση εμπαγλιφλοζίνης που σχετίζεται με τη δόση των 25 mg.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν είναι γονοτοξική.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών, η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε την επίπτωση όγκων σε θήλεις επίμυες έως και την υψηλότερη δόση των 700 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε περίπου 72 φορές τη μέγιστη κλινική AUC έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Σε άρρενες επίμυες, σχετιζόμενες με τη θεραπεία καλοήθεις αγγειακές υπερπλαστικές βλάβες (αιμαγγειώματα) των μεσεντέριων λεμφαδένων παρατηρήθηκαν στην υψηλότερη δόση αλλά όχι σε 300 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 26 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Οι όγκοι διάμεσων κυττάρων στους όρχεις παρατηρήθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε επίμυες σε 300 mg/kg/ημέρα και άνω, αλλά όχι σε 100 mg/kg/ημέρα που αντιστοιχούν σε περίπου 18 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Αμφότεροι οι όγκοι είναι συχνοί σε επίμυες και είναι απίθανο να είναι σχετικοί για τον άνθρωπο.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε θήλεις ποντικούς σε δόσεις έως και 1.000 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 62 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Σε άρρενες ποντικούς, η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσε νεφρικούς όγκους σε δόση 1 000 mg/kg/ημέρα αλλά όχι σε 300 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 11 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Ο τρόπος δράσης για αυτούς τους όγκους εξαρτάται από τη φυσική προδιάθεση του άρρενα ποντικού στη νεφρική παθολογία και μια μεταβολική οδό που δεν αντανακλά αυτή του ανθρώπου. Οι νεφρικοί όγκοι αρρένων ποντικών θεωρούνται μη σχετικοί για τον άνθρωπο.

Σε εκθέσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ την έκθεση στον άνθρωπο μετά από θεραπευτικές δόσεις, η εμπαγλιφλοζίνη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου. Η εμπαγλιφλοζίνη χορηγούμενη κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν ήταν τερατογόνος. Μόνο σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις, η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσε επίσης κάμψη οστών άκρων στους επίμυες και αυξημένη απώλεια εμβρύου ή κυήματος σε κονίκλους.

Σε μελέτες προ- και μεταγεννητικής τοξικότητας σε επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση βάρους των απογόνων σε μητρικές εκθέσεις περίπου 4 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Τέτοια επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε συστηματική έκθεση ίση με τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα στον αρουραίο, όταν η εμπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, διαπιστώθηκε μια όχι ανεπιθύμητη, ελάχιστη έως ήπια διαστολή των νεφρικών σωληναρίων και της πυέλου στους νεαρούς αρουραίους μόνο στα 100 mg/kg/ημέρα, τα οποία προσεγγίζουν 11 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 25 mg. Τα ευρήματα αυτά ήταν απόντα μετά από μια περίοδο ανάρρωσης 13 εβδομάδων χωρίς φάρμακο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη (400)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητα blister, μονάδων δόσης από PVC/αλουμίνιο.
Μεγέθη συσκευασίας 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 και 100 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Jardiance 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαΐου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Φεβρουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
5ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί, Αττική, 19441
Ελλάδα

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jardiance 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εμπαγλιφλοζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
70 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/930/010 7 × 1δισκία
EU/1/14/930/011 10 × 1δισκία
EU/1/14/930/012 14 × 1δισκία
EU/1/14/930/013 28 × 1δισκία
EU/1/14/930/014 30 × 1δισκία
EU/1/14/930/015 60 × 1δισκία
EU/1/14/930/016 70 × 1δισκία
EU/1/14/930/017 90 × 1δισκία
EU/1/14/930/018 100 × 1δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Jardiance 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλες (διάτρητες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jardiance 10 mg δισκία
εμπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jardiance 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg εμπαγλιφλοζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
70 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Jardiance 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλες (διάτρητες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Jardiance 25 mg δισκία
εμπαγλιφλοζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Jardiance 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Jardiance 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Jardiance και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Jardiance
3. Πώς να πάρετε το Jardiance
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Jardiance
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Jardiance και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Jardiance

Το Jardiance περιέχει τη δραστική ουσία εμπαγλιφλοζίνη.

Το Jardiance είναι μέλος μιας ομάδας φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT-2).

Ποια είναι η χρήση του Jardiance

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

- Το Jardiance χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω που δεν μπορεί να ελεγχθεί μόνο με δίαιτα και άσκηση.
- Το Jardiance μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς άλλα φάρμακα σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν μετφορμίνη (ένα άλλο φάρμακο για το διαβήτη).
- Το Jardiance μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Αυτά μπορεί να είναι φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα ή που λαμβάνονται με ένεση, όπως η ινσουλίνη.

Το Jardiance δρα μπλοκάροντας την πρωτεΐνη SGLT2 στους νεφρούς σας. Αυτό προκαλεί την απομάκρυνση του σακχάρου του αίματος (γλυκόζη) στα ούρα σας. Με αυτόν τον τρόπο, το Jardiance μειώνει την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας.

Αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να συμβάλλει στην πρόληψη καρδιακής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα για δίαιτα και άσκηση που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Το Jardiance χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς με συμπτώματα που οφείλονται σε μειωμένη καρδιακή λειτουργία.

Χρόνια νεφρική νόσος

- Το Jardiance χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ενήλικες ασθενείς.

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια νόσος που προέρχεται τόσο από τα γονίδιά σας όσο και από τον τρόπο ζωής σας. Εάν έχετε διαβήτη τύπου 2, τότε το πάγκρεάς σας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη για να ελέγχει το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα σας και ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά τη δική του ινσουλίνη. Αυτό οδηγεί σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας που μπορούν να οδηγήσουν σε ιατρικά προβλήματα, όπως καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο, τύφλωση και κακή κυκλοφορία στα άκρα σας.

Τι είναι η καρδιακή ανεπάρκεια;

Καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται όταν η καρδιά είναι πολύ αδύναμη ή δύσκαμπτη και δεν μπορεί να λειτουργήσει κανονικά. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα και ανάγκη νοσοκομειακής φροντίδας. Τα πιο συχνά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το αίσθημα δύσπνοιας, η συνεχής κόπωση μικρού ή μεγάλου βαθμού και το οίδημα των αστραγάλων.

Το Jardiance βοηθά στην προστασία της καρδιάς σας από περαιτέρω αποδυνάμωση και βελτιώνει τα συμπτώματά σας.

Τι είναι η χρόνια νεφρική νόσος;

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μια μακροχρόνια πάθηση. Μπορεί να προκληθεί από άλλες νόσους όπως ο διαβήτης και η υψηλή αρτηριακή πίεση ή ακόμη και από το ίδιο σας το ανοσοποιητικό σύστημα που επιτίθεται στους νεφρούς. Όταν έχετε χρόνια νεφρική νόσο, οι νεφροί σας μπορεί σταδιακά να χάσουν την ικανότητά τους να καθαρίζουν και να φιλτράρουν σωστά το αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα, όπως πρησμένα πόδια, καρδιακή ανεπάρκεια ή ανάγκη νοσοκομειακής φροντίδας.

Το Jardiance βοηθά στην προστασία των νεφρών σας από την απώλεια της λειτουργίας τους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Jardiance

Μην πάρετε το Jardiance

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εμπαγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως:

Κετοξέωση

- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα ναυτίας ή ναυτία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένα σημείο «κετοξέωσης» – ένα σοβαρό, μερικές φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορείτε να αποκτήσετε λόγω αυξημένων επιπέδων «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, που παρατηρούνται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με παρατεταμένη νηστεία, κατάχρηση αλκοόλ, αφυδάτωση, αιφνίδια μείωση στη δόση της ινσουλίνης ή αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω μείζονος εγχείρησης ή σοβαρής πάθησης.

Εάν υποψιάζεστε ότι έχετε κετοξέωση, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο και σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μέχρι να σας συμβουλευθεί περαιτέρω ο γιατρός σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό:

- εάν έχετε «διαβήτη τύπου 1». Αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται συνήθως όταν είστε νέος και ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη. Δεν πρέπει να πάρετε το Jardiance εάν έχετε διαβήτη τύπου 1.
- εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα – ο γιατρός σας μπορεί να περιορίσει την δόση σας στα 10 mg μία φορά την ημέρα ή να σας ζητήσει να πάρετε ένα διαφορετικό φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Jardiance»).
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα – ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα διαφορετικό φάρμακο.
- εάν μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο αφυδάτωσης, για παράδειγμα:
 - εάν είστε άρρωστοι, έχετε διάρροια ή πυρετό, ή δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε
 - εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή των ούρων (διουρητικά) ή μειώνουν την αρτηριακή πίεση
 - εάν είστε 75 ετών και άνω.Τα πιθανά σημεία αναγράφονται στην παράγραφο 4 υπό την κεφαλίδα «αφυδάτωση». Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Jardiance έως ότου αναρρώσετε για να αποφευχθεί η απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών. Ρωτήστε σχετικά με τρόπους πρόληψης της αφυδάτωσης.
- εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη του νεφρού ή του ουροποιητικού συστήματος με πυρετό. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Jardiance έως ότου αναρρώσετε.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως, εάν παρουσιάσετε έναν συνδυασμό συμπτωμάτων άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

Φροντίδα ποδιών

Όπως για όλους τους διαβητικούς ασθενείς, είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε όλες τις άλλες συστάσεις που σας έδωσε ο επαγγελματίας υγείας σας σχετικά με τη φροντίδα ποδιών.

Νεφρική λειτουργία

Τα νεφρά σας πρέπει να ελέγχονται πριν αρχίσετε να παίρνετε και όσο παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Γλυκόζη ούρων

Λόγω του τρόπου δράσης αυτού του φαρμάκου, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Jardiance μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Το Jardiance δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Jardiance

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας:

- εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή των ούρων (διουρητικά). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Jardiance. Τα πιθανά σημεία απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρού από τον οργανισμό σας αναγράφονται στην παράγραφο 4.
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή ένα φάρμακο κατηγορίας «σουλφονυλουρίας». Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει τη μείωση της δόσης αυτών των άλλων φαρμάκων, για την αποφυγή της εμφάνισης πολύ χαμηλών επιπέδων σακχάρου του αίματος (υπογλυκαιμία).
- εάν παίρνετε λίθιο, επειδή το Jardiance μπορεί να μειώσει την ποσότητα λιθίου στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μην χρησιμοποιήσετε το Jardiance εάν είστε έγκυος. Δεν είναι γνωστό εάν το Jardiance είναι επιβλαβές για το αγέννητο παιδί. Μην χρησιμοποιήσετε το Jardiance εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το Jardiance περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Jardiance έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που λέγονται σουλφονυλουρίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκληθούν πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), που μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα όπως ρίγος, ιδρώτα και αλλαγές στην όραση και μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργασία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε ζάλη ενόσω παίρνετε το Jardiance.

Το Jardiance περιέχει λακτόζη

Το Jardiance περιέχει λακτόζη (σάκχαρο γάλατος). Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Jardiance περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Jardiance

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ποια είναι η δόση

- Η συνιστώμενη δόση του Jardiance είναι ένα δισκίο των 10 mg μία φορά την ημέρα. Εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα αυξήσει τη δόση σας σε 25 mg μία φορά την ημέρα, εάν χρειάζεται για να βοηθήσει στον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας.
- Ο γιατρός σας μπορεί να περιορίσει τη δόση σας σε 10 mg μία φορά την ημέρα εάν έχετε ένα νεφρικό πρόβλημα.
- Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει την περιεκτικότητα που είναι κατάλληλη για σας. Μην αλλάξετε τη δόση σας εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς συνοδεία τροφής.

- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Προσπαθήστε ωστόσο να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει το Jardiance μαζί με κάποιο άλλο φάρμακο για το διαβήτη. Θυμηθείτε να παίρνετε όλα τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να επιτύχετε τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

Η κατάλληλη διατροφή και η άσκηση βοηθούν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματός σας. Είναι σημαντικό να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησης που συνιστάται από τον γιατρό σας ενόσω παίρνετε το Jardiance.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Jardiance από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Jardiance από την κανονική, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή μεταβείτε κατευθείαν στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Jardiance

Το τι πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτάται από το πόσος χρόνος απομένει για την επόμενη δόση σας.

- Εάν απομένουν 12 ώρες ή περισσότερες έως την επόμενη δόση σας, πάρτε το Jardiance αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνήθη ώρα.
- Εάν απομένουν λιγότερο από 12 ώρες έως την επόμενη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνήθη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση του Jardiance για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Jardiance

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Jardiance χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας, εκτός εάν υποψιάζεστε ότι έχετε κετοξέωση (βλ. «Κετοξέωση» στην παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας μπορεί να αυξηθούν εάν σταματήσετε να παίρνετε το Jardiance.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο, εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σοβαρή αλλεργική αντίδραση, που παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

Τα πιθανά σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν:

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση

Κετοξέωση, που εμφανίζεται όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε 100 άτομα)

Αυτά είναι τα σημεία κετοξέωσης (βλ. επίσης παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

- αυξημένα επίπεδα «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα ναυτίας ή ναυτία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή

- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας.

Αυτό μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με Jardiance.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως μόλις παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία), που παρατηρείται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Εάν πάρετε το Jardiance με ένα άλλο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει χαμηλό σάκχαρο αίματος, όπως μία σουλφονουρία ή ινσουλίνη, ο κίνδυνος να εμφανίσετε χαμηλό σάκχαρο αίματος είναι μεγαλύτερος. Τα σημεία χαμηλού σακχάρου του αίματος μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ρίγος, ιδρώτα, αίσθηση μεγάλου άγχους ή σύγχυσης, ταχύ καρδιακό ρυθμό
- υπερβολική πείνα, πονοκέφαλο

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος και το τι να κάνετε εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία. Εάν έχετε συμπτώματα χαμηλού σακχάρου αίματος, φάτε δισκία γλυκόζης, ένα σνακ υψηλών σακχάρων ή πιείτε χυμό φρούτων. Μετρήστε το σάκχαρο του αίματός σας εάν είναι δυνατόν και αναπαυθείτε.

Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, που παρατηρείται συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα)

Τα σημεία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος είναι:

- αίσθηση καύσου κατά την ούρηση
- θολή εμφάνιση ούρων
- πόνος στην πύελο ή στη μέση (όταν υπάρχει λοίμωξη των νεφρών)

Η ανάγκη για ούρηση ή για πιο συχνή ούρηση μπορεί να οφείλονται στον τρόπο που δρα το Jardiance, ωστόσο, επειδή αυτά μπορεί επίσης να αποτελούν σημεία ουρολοίμωξης. Εάν παρατηρήσετε μια αύξηση σε τέτοια συμπτώματα, πρέπει επίσης να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Αφυδάτωση, που παρατηρείται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Τα σημεία αφυδάτωσης δεν είναι ειδικά, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ασυνήθιστη δίψα
- ίλιγγο ή ζαλάδα σε όρθια θέση
- λιποθυμία ή απώλεια συνείδησης

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω παίρνετε το Jardiance:

Συχνές

- λοίμωξη από μύκητες των γεννητικών οργάνων (μονιλίαση)
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το σύνηθες ή ανάγκη για συχνότερη ούρηση
- φαγούρα
- εξάνθημα ή κοκκίνισμα του δέρματος – μπορεί να είναι κνησμώδες και να περιλαμβάνει επηρμένα εξογκώματα, εξίδρωση υγρού ή φουσκάλες
- δίψα
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν αύξηση στα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλη)
- δυσκοιλιότητα

Όχι συχνές

- κνίδωση

- πίεση ή πόνος κατά την κένωση της ουροδόχου κύστης
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν μείωση στη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ή ουρία)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν αυξήσεις στην ποσότητα ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (αιματοκρίτης)

Σπάνιες

- νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού

Πολύ σπάνιες

- φλεγμονή των νεφρών (διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Jardiance

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη ή παρουσιάζει σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Jardiance

- Η δραστική ουσία είναι η εμπαγλιφλοζίνη.
 - Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ή 25 mg εμπαγλιφλοζίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, (βλ. τέλος παραγράφου 2 υπό την κεφαλίδα «Το Jardiance περιέχει λακτόζη»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη (βλ. τέλος παραγράφου 2 υπό την κεφαλίδα «Το Jardiance περιέχει νάτριο»), κolloειδές άνδρο πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
 - επικάλυψη με υμένιο: υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη (400), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Εμφάνιση του Jardiance και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Jardiance 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, ωχροκίτρινα, αμφίκυρτα και με λοξοτομημένα άκρα. Φέρουν την ένδειξη «S10» στη μία πλευρά και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στην άλλη. Τα δισκία έχουν διάμετρο 9,1 mm.

Τα Jardiance 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ωοειδή, ωχροκίτρινα και αμφίκυρτα. Φέρουν την ένδειξη «S25» στη μία πλευρά και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στην άλλη. Τα δισκία έχουν μήκος 11,1 mm και πλάτος 5,6 mm.

Τα δισκία Jardiance διατίθενται σε διάτρητα blister, μονάδων δόσης από PVC/αλουμίνιο. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 και 100 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
5ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί, Αττική, 19441
Ελλάδα

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Γερμανία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Σίμι: +354 535 7000

organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>