

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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.

Έκδοχο 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.

Έκδοχο 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

Το Jardiance ενδείκνυται για τη θεραπεία των ενηλίκων με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη 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, την επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο και τα καρδιαγγειακά συμβάντα, και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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).

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl ≥ 60 ml/min.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl < 60 ml/min. Σε ασθενείς που ανέχονται την εμπαγλιφλοζίνη και στους οποίους το eGFR πέφτει σταθερά κάτω από 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl κάτω από 60 ml/min, η δόση εμπαγλιφλοζίνης θα πρέπει να προσαρμοστεί ή να διατηρηθεί σε 10 mg μία φορά την ημέρα. Η εμπαγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς των οποίων το eGFR είναι σταθερά κάτω από 45 ml/min/1,73 m² ή η CrCl είναι σταθερά κάτω από 45 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) ή σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση διότι δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 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, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένας αυξημένος κίνδυνος μείωσης όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω, δε συνιστάται η έναρξη θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Εάν παραλειφθεί μια δόση, αυτή θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις τη θυμηθεί ο ασθενής. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

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

Το Jardiance δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων απειλητικών για τη ζωή, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς 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 ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εκδηλωθεί με υψηλότερες δόσεις εμπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής 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 θα 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 ΔΚΟ, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες βαριές ιατρικές παθήσεις. Σε αμφοτέρους τις περιπτώσεις, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να ξεκινήσει ξανά μόλις σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

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

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ 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 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η εμπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν συχνή εμφάνιση ΔΚΟ όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Jardiance δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με eGFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl <60 ml/min. Σε ασθενείς που ανέχονται την εμπαγλιφλοζίνη και στους οποίους το eGFR πέφτει σταθερά κάτω από 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl <60 ml/min, η δόση εμπαγλιφλοζίνης θα πρέπει να προσαρμοστεί ή να διατηρηθεί σε 10 mg μία φορά την ημέρα. Η εμπαγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακοπεί όταν το eGFR είναι σταθερά κάτω από 45 ml/min/1,73 m² ή η CrCl είναι σταθερά κάτω από 45 ml/min. Η εμπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) ή σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση διότι δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Επομένως 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, 5.1 και 5.2).
- Πριν από την έναρξη οποιουδήποτε συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος που ενδέχεται να έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

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)

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 (AMEA)]. Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δε συνιστάται η έναρξη θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Κίνδυνος μείωσης όγκου

Με βάση τον τρόπο δράσης των αναστολέων των συμμεταφορέων νατρίου και γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT-2), η ωσμωτική διούρηση που συνοδεύει τη θεραπευτική 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. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών.

Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας 18 έως 24 εβδομάδων, 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 σε εικονικό φάρμακο και υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, της πυελονεφρίτιδας ή της ουροσήψης) εκδηλώθηκαν σε παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Μια αύξηση των περιστατικών ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (που κυρίως αφορούν τα δάκτυλα των ποδιών) παρατηρήθηκε σε εν εξελίξει 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.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, (New York Heart Association, NYHA), είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με την εμπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA. Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, αναφέρθηκε καρδιακή ανεπάρκεια κατά την αρχική εκτίμηση στο 10,1% των ασθενών. Η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων στους εν λόγω ασθενείς ήταν συνεπής με τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

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

Λακτόζη

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 σουλφονουλιδίες, 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 παράγραφο 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 γλυκουρονίδωση μέσω 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 και UGT2B7. Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένα υπόστρωμα των ανθράκινων

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 στην εμπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση θεραπείας μαζί με γνωστούς επαγωγείς ενζύμων UGT θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του δυνητικού κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με γεμφιβροζίλη, 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 συγχορήγηση. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή των μεταφορέων OATP1B1/1B3 μέσω συγχορήγησης με ριφαμπικίνη οδήγησε σε μία 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 συγχορήγηση με βεραπαμίλη, έναν αναστολέα της P-gp, κάτι που υποδεικνύει ότι η αναστολή της P-gp δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στην εμπαγλιφλοζίνη.

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

Επιδράσεις εμπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δε 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-gp σε θεραπευτικές δόσεις. Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δεν θεωρείται πιθανό να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η συγχορήγηση διγοζίνης, ενός υποστρώματος της P-gp, με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε 6% αύξηση της AUC και 14% αύξηση της C_{max} της διγοζίνης. 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, πιογλιταζόνης, σιταγλιπτίνης, λιναγλιπτίνης, σιμβαστατίνης, βαρφαρίνης, ραμιπρίλης, διγοζίνης, διουρητικών και από του στόματος αντισυλληπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της εμπαγλιφλοζίνης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη περνάει τον πλακούντα κατά την προχωρημένη κύηση σε

πολύ περιορισμένο βαθμό αλλά δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Jardiance κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

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. Ένας κίνδυνος στα νεογνήτα / 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 άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις 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. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών, ιδιαιτέρως όταν το Jardiance χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία και/ή ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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 σουλφονουλουρία, 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 σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη (βλέπε περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες ανά κατηγορία οργάνικο 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 γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^a Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ^a		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (σε χρήση μαζί με σουλφονουρία ή ινσουλίνη) ^a	Δίψα		Διαβητική κετοξέωση [*] ^b
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός (γενικευμένος)		
Αγγειακές διαταραχές			Μείωση όγκου ^a	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αύξηση της ούρησης ^a	Δυσουρία	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα λιπίδια ορού ^c	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/Μειωμένος ρυθμόςσπειραματικής διήθησης ^a Αυξημένος αιματοκρίτης ^d	

^a Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες

^b στοιχεία από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

^c 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%.

^d Οι μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στον αιματοκρίτη ήταν 3,4% και 3,6% για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg, αντίστοιχα, συγκριτικά με το 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.

* 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 επικουρική 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 σουλφονουρία (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 σουλφονουρία (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).

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

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 ήπιας ή μέτριας έντασης.

Αύξηση της ούρησης

Αύξηση της ούρησης (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων πολλακιουρία, πολυουρία 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%).

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.

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 (που ισοδυναμεί με 32 φορές την υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση) σε υγιείς εθελοντές και πολλαπλές ημερήσιες δόσεις έως και 100 mg εμπαγλιφλοζίνης (που ισοδυναμεί με 4 φορές την υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση) 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 δόσοεξαρτώμενη και δεν είναι κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις πάνω από 800 mg στον άνθρωπο.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα 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 το διαβήτη, Άλλα φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος, εξαιρούμενων των ινσουλινών, κωδικός ATC: A10BX12

Μηχανισμός δράσης

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένας αναστρέψιμος, πολύ ισχυρός (IC_{50} 1,3 nM) 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 το 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 ωσµωτική 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 επιµέρους 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 γλυκοζουρία, η νατριούρηση και η ωσµωτική διούρηση που παρατηρήθηκαν µε την εμπαγλιφλοζίνη µπορεί να συµβάλλουν στη βελτίωση των καρδιαγγειακών συµβαµάτων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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 εμπαιγλιφλοζίνης 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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.

⁴ LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

*τιμή p <0,0001

Θεραπεία συνδυασμού

Εμπαιγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, σουλφονυλουρία, πιογλιταζόνη

Η εμπαιγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία 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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Επιπρόσθετη σε θεραπεία με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία			
	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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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	Απου σία Μετ	+ Μετ 1.000 mg ^c	+ Μετ 2.000 mg ^c	Απου σία μετ	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
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≤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 5mg, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25mg 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 5mg

Επιπρόσθετη σε αγωγή με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5mg			
	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 25mg λάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη 10mg ή 25mg και λιναγλιπτίνη 5 mg με θεραπεία υποβάθρου μετφορμίνης

* p-value <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 10mg ή 25mg στις 24 εβδομάδες (p<0,0001) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα 24 μηνών εμπλαγλιφλοζίνης, ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη σε σύγκριση με γλιμεπιρίδη

Σε μια μελέτη σύγκρισης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της εμπλαγλιφλοζίνης 25 mg έναντι γλιμεπιρίδης (έως και 4 mg την ημέρα) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε μετορμίνη μόνο, η θεραπεία με εμπλαγλιφλοζίνη καθημερινά οδήγησε σε ανώτερη μείωση HbA1c (Πίνακας 6) και μία κλινικά σημαντική μείωση FPG, σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη. Η εμπλαγλιφλοζίνη 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 εμπλαγλιφλοζίνη, 24,2% για γλιμεπιρίδη, $p < 0,0001$).

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

	Εμπλαγλιφλοζίνη 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% Δ.Ε.)	-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% Δ.Ε.)	-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% Δ.Ε.)	-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

Εμπλαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπλαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης, με ή χωρίς ταυτόχρονη αγωγή με μετορμίνη, 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 εμπλαγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 7).

Την Εβδομάδα 52, η θεραπεία με εμπλαγλιφλοζίνη 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 εμπλαγιφλοζίνης 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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹Μέση 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

Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη σε βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και/ή μια σουλφονουρία 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 εμπαγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c (Πίνακας 8).

Στις 78 εβδομάδες, η εμπαγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c και μείωση της δοσολογίας ινσουλίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η εμπαγλιφλοζίνη 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 σουλφονουρία^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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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 εμπαγλιφλοζίνης 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 στη μείωση 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 αποτελεσματικότητα για την αποτροπή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας δεν έχει τεκμηριωθεί οριστικά σε χρήστες αναστολέων 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)
p-value 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)
p-value		<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)
p-value		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)
p-value		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)
p-value		<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

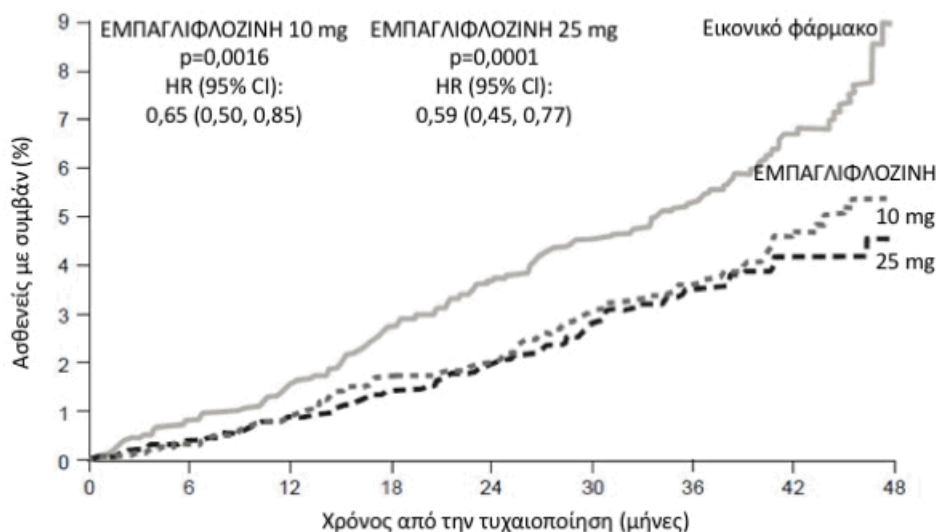
^a Σύνολο ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (TS), π.χ. ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση του φαρμάκου της μελέτης

^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 p-value 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

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 σουλφονουρία 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 σουλφονουρία οδήγησε σε κλινικά σημαντική μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης 2 ωρών (δοκιμασία ανοχής 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 σουλφονουρία: 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 24 ωρης 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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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% Δ.Ε.)		-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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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 στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (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 σταθεροποιημένη κατάσταση μέση AUC πλάσματος και η C_{max} ήταν 1870 nmol.h και 259 nmol/l με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 4740 nmol.h 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 το 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 ζωή 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 ml/min/1,73 m²) και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια/τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD), 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/ESRD 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/m², αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m².

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/m², σε σύγκριση με μη Ασιάτες με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m².

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της εμπαγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

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 γλυκονογένεση, 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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/αλουμίνιο.
Μεγέθη συσκευασίας 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 και
100 x 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
D-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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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 ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί, Αττική, 19400
Ελλάδα

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 Η ΟΙ 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

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας 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 θα διεξάγει 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

Α. 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 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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)

Κουφέλες (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 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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 ασθένειας 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. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Jardiance περιέχει τη δραστική ουσία εμπαγλιφλοζίνη που δρα μπλοκάροντας μια πρωτεΐνη στους νεφρούς που καλείται συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT-2). Ο SGLT2 αποτρέπει την απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα απορροφώντας γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος καθώς το αίμα διηθείται στους νεφρούς. Μπλοκάροντας αυτήν την πρωτεΐνη, το φάρμακο προκαλεί την αποβολή της γλυκόζης (σάκχαρο αίματος), του νατρίου (άλατος) και του νερού μέσω των ούρων. Επομένως μειώνονται τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, που είναι πολύ υψηλά λόγω του διαβήτη τύπου 2 που έχετε.

- Το Jardiance χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 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.

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

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια νόσος που προέρχεται τόσο από τα γονιδιακά 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.

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

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

- σχετικά με το τι μπορείτε να κάνετε για την αποτροπή της αφυδάτωσης
- εάν έχετε «διαβήτη τύπου 1». Αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται συνήθως όταν είστε νέος και ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη.
- 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 «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα πρόβλημα που μπορείτε να αποκτήσετε από το διαβήτη λόγω αυξημένων επιπέδων «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, που παρατηρούνται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής 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 έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα – ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα διαφορετικό φάρμακο.
- εάν είστε ηλικίας 75 ετών και άνω, καθώς η αυξημένη απώλεια ούρων σας λόγω του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει το ισοζύγιο υγρών στον οργανισμό σας και να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης. Τα πιθανά σημεία αναγράφονται στην παράγραφο 4. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» υπό την κεφαλίδα «αφυδάτωση».
- εάν είστε ηλικίας 85 ετών και άνω, καθώς δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε τη λήψη Jardiance.
- εάν είστε άρρωστοι, έχετε διάρροια ή πυρετό, ή δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν 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.
- 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.

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.

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 δε συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι 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 ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση νερού από τον οργανισμό σας (διουρητικό). 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. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».
- Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή ένα φάρμακο κατηγορίας «σουλφονουλιδίας». 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).

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. Μη χρησιμοποιείτε το Jardiance εάν είστε έγκυος. Δεν είναι γνωστό εάν το Jardiance είναι επιβλαβές για το αγέννητο παιδί. Μη χρησιμοποιείτε 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 σουλφονουλιδίες 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 μηχανών. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανές εάν αισθάνεστε ζάλη ενόσω παίρνετε το Jardiance.

Το Jardiance περιέχει λακτόζη

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

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 δόση έναρξης του Jardiance είναι ένα δισκίο των 10 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα αυξήσει τη δόση σας σε 25 mg μία φορά την ημέρα.
- 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.

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 διαίτα και η άσκηση μπορούν να βοηθήσουν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματός σας. Είναι σημαντικό να ακολουθείτε το πρόγραμμα διαίτας 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. 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.

Διαβητική κετοξέωση, που εμφανίζεται σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε 1.000 άτομα)

Αυτά είναι τα σημεία διαβητικής 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 σουλφονουλουρία ή η 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, θα πρέπει επίσης να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Αφυδάτωση, που παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 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
- δίψα
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλη)

Όχι συχνές

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

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 το κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

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, κολλοειδές άνυδρο 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 και πλάτος 5,6 mm.

Τα δισκία Jardiance διατίθενται σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/αλουμίνιο. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας 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 Α.Ε.
5ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί, Αττική, 19400
Ελλάδα

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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: <http://www.ema.europa.eu>.

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Οι αναστολείς συµμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) χρησιµοποιούνται σε συνδυασµό µε διαίτα και άσκηση σε ασθενείς µε διαβήτη τύπου 2, είτε ως µονοθεραπεία είτε σε συνδυασµό µε άλλα αντιδιαβητικά φάρµακα.

Τον Μάρτιο του 2016, ο EMA ενηµερώθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της καναγλιφλοζίνης σχετικά µε µια περίπου διπλάσια αύξηση των ακρωτηριασµών κάτω άκρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία µε καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση µε εικονικό φάρµακο στην τρέχουσα µελέτη καρδιαγγειακών (ΚΑ) συµβάντων CANVAS µε τη χορηγία του ΚΑΚ. Επιπλέον, µια ανάλυση της τρέχουσας µελέτης CANVAS-R νεφρικών καταληκτικών σηµείων, στην οποία συµµετείχε πληθυσµός παρόµοιος µε αυτόν της CANVAS, έδειξε αριθµητική ανισορροπία ως προς τα συµβάντα ακρωτηριασµού.

Επιπλέον των πληροφοριών που έλαβε ο EMA, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδοµένων (IDMC) για τις µελέτες CANVAS και CANVAS-R, η οποία έχει πρόσβαση σε όλα τα αποτυφλοποιηµένα στοιχεία ΚΑ εκβάσεων και ασφάλειας, εισηγήθηκε τη συνέχιση της µελέτης, την ανάληψη δράσης για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω πιθανού κινδύνου και την κατάλληλη ενηµέρωση των συµµετεχόντων σχετικά µε τον εν λόγω κίνδυνο.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάµει του άρθρου 20 του Κανονισµού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 στις 15 Απριλίου 2016, ενώ ζητήθηκε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρµακευτικών προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη, προκειµένου να αξιολογήσει εάν πρόκειται για ζήτηµα κατηγορίας και να εκδώσει σύσταση έως τις 31 Μαρτίου 2017 σχετικά µε τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση των σχετικών αδειών κυκλοφορίας και το ενδεχόµενο λήψης προσωρινών µέτρων, προκειµένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσµατική χρήση αυτών των φαρµακευτικών προϊόντων.

Μια άµεση ανακοίνωση προς τους επαγγελµατίες υγείας (DHPC) κοινοποιήθηκε στις 2 Μαΐου 2016 προκειµένου να ενηµερωθούν οι επαγγελµατίες υγείας για το γεγονός ότι διαπιστώθηκε δύο φορές υψηλότερη επίπτωση ακρωτηριασµού κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) σε µια κλινική δοκιµή µε την καναγλιφλοζίνη. Επιπλέον, επισηµάνθηκε η ανάγκη της παροχής συµβουλών στους ασθενείς σχετικά µε τη σηµασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η ανακοίνωση καλούσε επίσης τους επαγγελµατίες υγείας να εξετάσουν το ενδεχόµενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν συµβάντα τα οποία προηγούνται του ακρωτηριασµού.

Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι δεν θα µπορούσε να αποκλειστεί µια επίδραση κατηγορίας, επειδή όλοι οι αναστολείς SGLT2 χαρακτηρίζονται από τον ίδιο µηχανισµό δράσης, επειδή ο πιθανός µηχανισµός που οδηγεί σε αυξηµένο κίνδυνο ακρωτηριασµού δεν είναι γνωστός και επειδή δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισµός µιας υποκείµενης αιτίας ειδικής για τα φάρµακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε στις 6 Ιουλίου 2016 την επέκταση της τρέχουσας διαδικασίας προκειµένου να περιλαµβάνει όλα τα εγκεκριµένα προϊόντα της κατηγορίας των αναστολέων SGLT2.

Γενική περίληψη της επιστηµονικής αξιολόγησης της PRAC

Αφού έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιµα δεδοµένα, η PRAC διατύπωσε τη γνώµη ότι τα αυξανόµενα δεδοµένα περί ακρωτηριασµού στις δοκιµές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αυξηµένου κινδύνου ακρωτηριασµού για την καναγλιφλοζίνη, καθώς και ότι η διαφορά που παρατηρείται µε την καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση µε το εικονικό φάρµακο όσον αφορά τον ακρωτηριασµό είναι απίθανο να είναι ένα τυχαίο εύρηµα. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι τα δεδοµένα περί συµβάντων ακρωτηριασµού από κλινικές δοκιµές και από την παρακολούθηση µετά την κυκλοφορία για τα φάρµακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εµπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιµα στον ίδιο βαθµό µε αυτά για τα φάρµακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισµένους περιορισµούς στη συλλογή τους.

Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώµη ότι δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισµός µιας υποκείµενης αιτίας για τις παρατηρούµενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασµού που θα µπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρµακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας. Όλα τα φάρµακα της κατηγορίας χαρακτηρίζονται από τον ίδιο τρόπο δράσης και δεν υπάρχει επιβεβαιωµένος υποκείµενος µηχανισµός που να είναι ειδικός για την καναγλιφλοζίνη. Ο µηχανισµός δράσης που θα επέτρεπε τον προσδιορισµό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο παραµένει, συνεπώς, ασαφής.

Η PRAC επισήμανε ότι ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού έχει γίνει έως τώρα εμφανής με την καναγλιφλοζίνη, αλλά υπάρχει μια μεγάλης κλίμακας τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (DECLARE) για τη δαπαγλιφλοζίνη και μια ολοκληρωμένη μεγάλης κλίμακας μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για την εμπαγλιφλοζίνη (EMPA-REG) στην οποία τα συμβάντα ακρωτηριασμού δεν καταγράφονταν συστηματικά. Ως εκ τούτου, δεν είναι επί του παρόντος δυνατό να τεκμηριωθεί αν ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού αποτελεί ή όχι επίδραση κατηγορίας. Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, εν όψει των ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προαναφερόμενων προϊόντων παραμένει θετική. Έκρινε, ωστόσο, ότι απαιτούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντων όλων των εγκεκριμένων αναστολέων SGLT2 με την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου, καθώς και πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που να αντικατοπτρίζονται στο ΣΔΚ. Η ολοκλήρωση των μελετών CANVAS και CANVAS-R, καθώς και των μελετών CREDENCE και DECLARE προγραμματίζεται το 2017 και το 2020, αντίστοιχα. Η τελική ανάλυση των εν λόγω μελετών, μετά την αποτυφλοποίηση, θα παράσχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου των αναστολέων SGLT2, ιδιαίτερα όσον αφορά τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τα προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα Α·
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2·
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον ακρωτηριασμό στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν ότι η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου, κυρίως του δακτύλου του ποδιού·
- Η PRAC θεώρησε επίσης ότι ο μηχανισμός δράσης, που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, παραμένει ασαφής·
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι επί του παρόντος δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας·
- Η PRAC επισήμανε ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους για τα εν λόγω συμβάντα·
- Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος μπορεί να αποτελεί μια πιθανή επίδραση κατηγορίας·
- Επειδή δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός ειδικών παραγόντων κινδύνου εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου ακρωτηριασμού που συμβάλλουν δυνητικά στα συμβάντα, η PRAC εισηγήθηκε την παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με την τακτική προληπτική φροντίδα των ποδιών και τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης ως γενικό μέτρο πρόληψης του ακρωτηριασμού·
- Κατά συνέπεια, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι ο κίνδυνος ακρωτηριασμού κάτω άκρου θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα Α, με μια προειδοποίηση που να επισημαίνει στους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η προειδοποίηση για την καναγλιφλοζίνη περιλαμβάνει επίσης την πληροφορία ότι, στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Για την καναγλιφλοζίνη, οι ακρωτηριασμοί κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) έχουν συμπεριληφθεί επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, στις πληροφορίες προϊόντος·

- Η PRAC έκρινε επίσης ότι θα πρέπει να συλλέγονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα συμβάντα ακρωτηριασμού μέσω κατάλληλων εντύπων αναφοράς περιστατικού (CRF) για κλινικές δοκιμές, ερωτηματολογίων παρακολούθησης για περιστατικά μετά την κυκλοφορία, χρήσης κοινού προτιμώμενου όρου (PT) MedDRA για τα συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού και κατάλληλων μεταανάλυσεων των δοκιμών μεγάλης κλίμακας που περιλαμβάνουν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων. Όλα τα ΣΔΚ θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ανάλογα μέσω κατάλληλης τροποποίησης ώστε να υποβληθούν το αργότερο έναν μήνα από την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν αναστολέα SGLT2 και τα οποία παρατίθενται στο Παράρτημα Α παραμένει θετική, υπό τον όρο να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος οι εγκριθείσες αλλαγές και να αντικατοπτριστούν στο ΣΔΚ πρόσθετες ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται ότι επιβάλλεται η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των προαναφερθέντων προϊόντων που παρατίθενται στο Παράρτημα Α. Οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο Παράρτημα ΙΙΙ της σύστασης της PRAC.

Γνώμη της CHMP

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Συνεπώς, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφηκαν παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy.