

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Jardiance huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'dijabete mellitus ta' tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju

- bħala monoterapija meta metformin hu kkonsidrat mhux xieraq minħabba intolleranza
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete

Għal riżultati ta' studju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, l-effetti fuq il-kontroll glicemiku u avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet studjati (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu hi ta' 10 mg empagliflozin darba kuljum għal monoterapija u bħala terapija kombinata miżjuda ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin 10 mg darba kuljum li għandhom eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² u jeħtieġu kontroll glicemiku aktar strett, id-doża tista' togħla għal 25 mg darba kuljum. Id-doża massima hi ta' 25 mg (ara hawn taħt u sezzjoni 4.4).

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Minhabba l-mekkanizmu t'azzjoni, l-effikaċja glicemika ta' empagliflozin huwa dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li għandhom eGFR ta' ≥ 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl ≥ 60 ml/min.

Empagliflozin m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom eGFR ta' < 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl ta' < 60 ml/min. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin li għandhom eGFR li jaqa' b'mod persistenti taħt 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl taħt 60 ml/min, id-doża ta' empagliflozin għandha tiġi aġġustata jew tinzamm f'ammont ta' 10 mg darba kuljum. Empagliflozin għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom eGFR b'mod persistenti taħt 45 ml/min/1.73 m² jew CrCl b'mod persistenti taħt 45 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1, u 5.2).

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

Indeboliment tal-fwied

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

Anzjani.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' empagliflozin fit-tfal u adolexxenti ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Jardiance m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 1 jew għat-trattament ta' ketoaċidożi dijabetika.

Ketoaċidożi dijabetika

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

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

F'pazjenti fejn hija suspettata jew dijanjostikata DKA, it-trattament b'empagliflozin għandu jitwaqqaf minnufih.

It-trattament irid jitwaqqaf f'pazjenti li jiddaħħlu l-isptar għal proċeduri maġġuri kirurġiċi jew għal mard mediku serju u akut. Fiż-żewġ każijiet, it-trattament b'empagliflozin jista' jitkompla meta l-kundizzjoni tal-pazjent terġa' tkun stabbli.

Qabel tibda t-trattament b'empagliflozin, il-fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu johlqu predispożizzjoni għall-ketoaċidożi għandhom jitqiesu.

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 1 ma gewx stabbiliti u empagliflozin ma għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete ta' tip 1. Tagħrif limitat minn provi kliniċi jissuġġerixxu li d-DKA ssehh bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete ta' tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Indeboliment tal-kliewi

Jardiance m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom eGFR taht 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl <60 ml/min. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin li għandhom eGFR b'mod persistenti taht 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl taht 60 ml/min, id-doża ta' empagliflozin għandha tiġi aġġustata jew tinzamm f'ammont ta' 10 mg darba kuljum. Empagliflozin għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom

eGFR b'mod persistenti taħt 45 mL/min/1.73 m² jew CrCl b'mod persistenti taħt 45 ml/min. Empagliflozin m'għandux jingħata lil pazjenti b'ESRD jew lil pazjenti fuq id-dijalisi għaliex mhuwiex mistenni li dan ikun effettiv f'pazjenti b'hal dawn (ara sezzjonijiet 4.2, u 5.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi

Minħabba l-mekkanizmu t'azzjoni, l-effikaċja glicemika ta' empagliflozin huwa dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliwi. Għalhekk stima tal-funzjoni tal-kliwi hija rakkomandata kif ġej:

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

Ħsara fil-fwied

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

Ematokrit għoli

Bit-trattament ta' empagliflozin giet osservata żieda fl-ematokrit (ara sezzjoni 4.8).

Anzjani.

L-effett ta' empagliflozin fuq l-eliminazzjoni tal-glukosju bl-awrina huwa assoċjat ma' dijuresi osmotika, li jista' jaffettwa l-istat ta' idratazzjoni. Pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar jistgħu jkunu friskju akbar ta' żvojtjar ta' volum. Għadd akbar ta' dawn il-pazjenti trattati b'empagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi marbuta ma' żvojtjar tal-volum meta mqabbla ma' placebo (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant, għandha tingħata attenzjoni speċjali għat-tehid tal-volum tagħhom fil-każ ta' prodotti mediceinali amministrati fl-istess hin ma' oħrajn li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-volum (eż. dijuretici, inibituri tal-ACE).

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

Riskju ta' żvojtjar tal-volum

Abbażi tal-mod ta' azzjoni tal-impedituri ta' SGLT-2, dijuresi osmotika li takkompanja glukosurja terapewtika tista' twassal għal tnaqqis modest fil-pressjoni tad-demmm (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk għandha tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti li għalihom tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ikkaġunat minn empagliflozin jista' jkun ta' riskju, b'hal pazjenti li għandhom mard kardjovaskulari magħruf, pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija kontra l-pressjoni għolja bi storja medika ta' pressjoni baxxa jew pazjenti li għandhom 75 sena u aktar.

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

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

F'gabra ta' provi double-blind ikkontrollati bi placebo ta' 18 sa 24 ġimgħa, il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bhala każ avvers kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin 25 mg u placebo u oghla f'pazjenti trattati b'empagliflozin 10 mg (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju (inkluz infezzjonijiet serji tal-passaġġ urinarju, pijelonefrite jew urosepsis) giet osservata bi frekwenza simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin meta

mqabbla ma' placebo. Madanakollu, interruzzjoni temporanja ta' empagliflozin għandha tiġi kkonsiderata f'pazjenti b'infjezzjonijiet kkomplikati tal-passaġġ urinarju.

Amputazzjonijiet ta' parti t'isfel tar-riglejn

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

Falliment kardijaku

L-esperjenza tal-klassi I-II tan-New York Heart Association hija ristretta, u m'hemmx esperjenza fi studji kliniċi b'empagliflozin fi klassi III-IV ta' NYHA. Fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, 10.1% tal-pazjenti ġew irrapportati b'falliment kardijaku fil-linja bażi. It-tnaqqis ta' mewta kardjovaskulari f'dawn il-pazjenti kien konsistenti mal-popolazzjoni tal-istudju inġenerali.

Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

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

Lactose

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

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretici

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

Insulina u sekretagogi tal-insulina

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq empagliflozin

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

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

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

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

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

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

Studji ta' interazzjoni jissuggerixxu li l-farmakokinetiċi ta' empagliflozin ma kinux influwenzati bl-ghoti kongunt ta' metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide u hydrochlorothiazide.

Effetti ta' empagliflozin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Mill-istudji *in vitro*, empagliflozin ma jimpedixxix, jinattivax, jew jinduċi isoformi ta' CYP450.

Empagliflozin ma jimpedixxix UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, jew UGT2B7.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' empagliflozin f'nisa tqal. Studji fuq l-animali wrew li empagliflozin jgħaddi mis-sekonda waqt l-aħħar perijodu tat-tqala f'ammonti limitati ħafna imma ma jindikawx effetti diretti jew indiretti li jistgħu jkunu ta' ħsara fir-rigward ta' żvilupp embrijoniku bikri.

Madanakollu, studji f'animali wrew effetti avversi fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni hu preferribli li Jardiance ma jintuzax fil-perijodu tat-tqala.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Total ta' 15,582 pazjent b'dijabete ta' tip 2 kienu inklużi fl-istudji kliniċi sabiex tiġi evalwata s-sigurtà ta' empagliflozin li minnhom, 10,004 pazjenti rċevew, empagliflozin waħdu jew flimkien ma' metformin, sulphonylurea, pioglitazone, impedituri ta' DPP-4, jew insulina.

F'6 provi li damu sejrjn għal bejn 18-il ġimgha sa 24 ġimghat bil-plaċebo bħala kontroll, 3,534 pazjent kienu inklużi li minnhom 1,183 kienu trattati bi plaċebo u 2,351 b'empagliflozin. L-inċidenza globali osservata ta' każijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin kienet simili għal plaċebo. L-aktar reazzjoni avversa komuni rapportata kienet l-ipoglicemija meta ntuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina (ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rapportati fi studji bi placebo bhala kontroll.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Monilijasi vaginali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra ^a Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju ^a		
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta ntuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina) ^a	Għatx		Ketoacidosi Dijabetika ^{*, b}
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Ħakk (ġeneralizzat)		
<i>Disturbi vaskulari</i>			Żvojtjar tal-volum ^a	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fil-mġhodija ta' urina	Disurja	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fil-lipidi tas-Serum ^c	Żieda fil-kreatinina fid-demem/ Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari ^a Żieda fl-ematokrit ^d	

^a ara sottosezzjonijiet hawn isfel għal aktar taġġir

^b derivata mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

^c Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal empagliflozin 10 mg u 25 mg meta mqabbla ma' placebo, rispettivament, kienu l-kolesterol totali 4.9% u 5.7% meta mqabbla ma' 3.5%; HDL-kolesterol 3.3% u 3.6% meta mqabbla ma' 0.4%; LDL-kolesterol 9.5% u 10.0% meta mqabbla ma' 7.5%; trigliceridi 9.2% u 9.9% meta mqabbla ma' 10.5%.

^d Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 3.4% u 3.6% għal empagliflozin 10 mg u 25 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.1% għal placebo. Fl-istudju EMPA-REG Outcome, il-valuri tal-ematokrit irritornaw lejn il-valuri tal-linja bażi wara perjodu ta' follow-up ta' 30 jum wara l-waqfien tat-trattament.

* ara sezzjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Ipoglicemija

Il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija fl-isfond fl-istudji rispettivi u kienet simili għal empagliflozin u placebo bhala monoterapija, b'metformin bhala terapija aġġuntiva, pioglitazone bhala terapija aġġuntiva bi jew mingħajr metformin, bhala terapija aġġuntiva għal linagliptin u metformin, u bhala zieda mat-terapija ta' trattament standard u għall-kombinazzjoni ta' empagliflozin ma' metformin f'pazjenti li qatt ma nġhataw trattament qabel mqabbla ma' dawk ittrattati b'empagliflozin u metformin bhala komponenti individwali. Żieda fil-frekwenza kienet innutata meta mogħti bhala terapija addizzjonali ma' metformin u sulfonilurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, placebo: 8.4%), terapija addizzjonali għal insulina basali bi jew mingħajr metformin u bi jew mingħajr sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19.5%, empagliflozin 25 mg: 28.4%, placebo: 20.6 waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tigi aġġustata; empagliflozin 10 mg u 25 mg: .36.1%, placebo 35.3% fuq prova ta' 78 ġimgħa), u terapija aġġuntiva għal insulina MDI bi jew mingħajr metformin (empagliflozin 10 mg: 39.8%, empagliflozin 25 mg: 41.3%, placebo: 37.2% matul l-ewwel 18-il xahar ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx

tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg: 51.1%, empagliflozin 25 mg: 57.7%, placebo: 58% fuq il-prova ta' 52 ġimgħa).

Ipoglicemija maġġuri (kazijiet li jeħtieġu l-ġħajnuna)

L-ebda żieda f'ipoglicemija maġġuri ma kienet osservata b'empagliflozin meta mqabbel mal-placebo bħala monoterapija, bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u sulfonilurea, bħala terapija aġġuntiva ma' pioglitazone bi jew mingħajr metformin, terapija aġġuntiva għal linagliptin u metformin, bħala żieda għal terapija ta' trattament standard u għall-kombinazzjoni ta' empagliflozin ma' metformin f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament qabel mqabbla ma' dawk ittrattati b'empagliflozin u metformin bħala komponenti individwali. Żieda fil-frekwenza kienet osservata meta mogħti bħala terapija aġġuntiva mal-insulina basali bi jew mingħajr metformin u bi jew mingħajr sulfonilurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo: 0% waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, placebo 0% fuq prova ta' 78 ġimgħa), u terapija aġġuntiva għall-insulina MDI bi jew mingħajr metformin (empagliflozin 10 mg: 1.6%, empagliflozin 25 mg: 0.5%, placebo: 1.6% waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata u fuq il-prova ta' 52 ġimgħa).

Monilijasi vaġinali, vulvovaginite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra^a

Monilijasi vaġinali, vulvovaginite, balanite u infezzjonijiet ġenitali oħra kienu rapportati bi frekwenza akbar f'pazjenti trattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.0%, empagliflozin 25 mg 3.9%) meta mqabbel ma' placebo (1.0%). Dawn l-infezzjonijiet kienu rapportati bi frekwenza akbar f'nisa trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' placebo, u d-differenza fil-frekwenza kienet inqas komuni fl-irġiel. L-infezzjonijiet fil-passaġġ ġenitali kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità.

Żieda fil-mgħodija tal-awrina

Żieda fil-mgħodija tal-awrina (li jinkludi t-termini mfissra minn qabel ta' pollakijurja, polijurja u nokturja) kienu osservati bi frekwenza oġhla f'pazjenti trattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.5%, empagliflozin 25 mg: 3.3%) meta mqabbel ma' placebo (1.4%). Iż-żieda fil-mgħodija tal-awrina kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rapportata kienet simili għal placebo u empagliflozin (<1%)

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bħala avveniment avvers kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin 25 mg u placebo (7.0% u 7.2%) u oġhla f'pazjenti trattati b'empagliflozin 10 mg (.8.8%). Bħal fil-każ ta' placebo, infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar għal empagliflozin f'pazjenti bi storja medika ta' infezzjonijiet kroniċi jew rikorrenti tal-passaġġ urinarju. L-intensità (ħafifa, moderata, severa) ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin u placebo. L-infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar f'nisa trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' placebo, u ma kienx hemm differenza fl-irġiel.

Żvojtjar tal-volum^a

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

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

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

Iż-żidiet inizjali fil-krejinina u t-tnaqqis inizjali fir-rati ta' filtrazzjoni glomerulari stmati f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin kienu generalment tranżitorji matul it-trattament kontinwu jew riversibbli wara t-twaqqif tal-medicina tat-trattament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

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

Terapija

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

fl-awrina. Barra minn hekk, il-bidu ta' empagliflozin iżid l-eskrezzjoni tas-sodium li jirriżulta f'dijuresi osmotika u volum intravaskulari mnaqqas.

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L-effikaċja glicemika u r-riżultati kardjovaskulari ġew evalwati f'total ta' 14,663 pazjent b'dijabete ta' tip 2 li kienu trattati fi 12-il studju kliniku double-blind, ikkontrollati bi placebo u b'mod attiv, li minnhom 9,295 hadu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,165 pazjent; empagliflozin 25 mg: 5,130 pazjent). F'ames studji kellhom tul ta' trattament ta' 24 ġimgħa; estensjonijiet ta' dawm l-istudji u oħrajn kellhom fihom pazjenti esposti għal empagliflozin għal sa 102 ġimgħat.

It-trattament ta' empagliflozin bhala monoterapija u flimkien ma' metformin, pioglitazone, sulphonylurea, impedituri DPP-4, u insulina wasslu għal titjib klinikament rilevanti fl-HbA1c, il-glukosju fil-plażma waqt sawm (FPG -Fasting Plasma Glucose), il-piż tal-ġisem u l-piż tal-pressjoni tad-demem sistolika u dijastolika. L-ghoti ta' empagliflozin 25 mg irriżulta fi proporzjon oghla ta' pazjenti li jiksbu l-mira ta' HbA1c ta' inqas minn 7% u inqas pazjenti li jkunu jehtieġu salvataġġ glicemiku għal empagliflozin 10 g u placebo. Linja baži oghla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA1c. Barra minn hekk, empagliflozin bhala zieda għal terapija ta' trattament standard naqqas il-mortalità kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u b'mard kardjovaskulari stabbilit.

Monoterapija

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

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

Fl-estensjoni ta' dan l-istudju double-blind ikkontrollata bi placebo, tnaqqis f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-piż tal-pressjoni tad-demem kienu sostnuti sa Ġimgħa 76.

Tabella 2: Rizultati ta' effikacija għal empagliflozin bhala monoterapija fi studju ta' 24 ġimgha kkontrolat bi placebo^a

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

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

¹ Medja aġġustata għall valur ta' linja bażi

² Mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bhala rizultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

³ 95% CI

⁴ LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċensurati

* valur p <0.0001

Terapija ta' kombinazzjoni

Empagliflozin bhala terapija addizzjonali għal metformin, sulphonylurea, pioglitazone

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

Fl-estensjoni ta' dawn l-istudji double-bline u kkontrollata bi placebo, tnaqqis f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-piż pressjoni tad-demmi kienu sostnuti sa Ġimgha 76.

Tabella 3: Rizultati ta' effikacija fi studju ta' 24 gimgha kkontrollat bi placebo^a

Terapija agġuntiva ghal metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	7.90	7.94	7.86
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.13	-0.70	-0.77
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.57* (-0.72, -0.42)	-0.64* (-0.79, -0.48)
N	184	199	191
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c <7% b'linja bażi HbA1c ≥7%²	12.5	37.7	38.7
N	207	217	213
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja bażi (medja)	79.73	81.59	82.21
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.45	-2.08	-2.46
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-1.63* (-2.17, -1.08)	-2.01* (-2.56, -1.46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Linja bażi (medja)	128.6	129.6	130.0
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.4	-4.5	-5.2
Differenza mill-placebo ¹ (95% CI)		-4.1* (-6.2, -2.1)	-4.8* (-6.9, -2.7)
Terapija agġuntiva ghal metformin u sulphonylurea			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.17	-0.82	-0.77
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.64* (-0.79, -0.49)	-0.59* (-0.74, -0.44)
N	216	209	202
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c <7% b'linja bażi HbA1c ≥7%²	9.3	26.3	32.2
N	225	225	216
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja bażi (medja)	76.23	77.08	77.50
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.39	-2.16	-2.39
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-1.76* (-2.25, -1.28)	-1.99* (-2.48, -1.50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Linja bażi (medja)	128.8	128.7	129.3
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.4	-4.1	-3.5
Differenza mill-placebo ¹ (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)

Terapija agġuntiva għal pioglitazone +/- metformin			
	Plaċebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Linja bażi (medja)	8.16	8.07	8.06
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.11	-0.59	-0.72
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-0.48* (-0.69, -0.27)	-0.61* (-0.82, -0.40)
N	155	151	160
Pazjenti (%) li jkunu b'linja bażi HbA1c <7% u b'linja bażi HbA1c ≥7%²			
	7.7	24	30
N	165	165	168
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja bażi (medja)	78.1	77.97	78.93
Bidla mil-linja bażi ¹	0.34	-1.62	-1.47
Differenza mill-plaċebo ¹ (97.5% CI)		-1.95* (-2.64, -1.27)	-1.81* (-2.49, -1.13)
N	165	165	168
SBP (mmHg)³			
Linja bażi (medja)	125.7	126.5	126
Bidla mil-linja bażi ¹	0.7	-3.1	-4.0
Differenza mill-plaċebo ¹ (95% CI)		-3.9 (-6.23, -1.50)	-4.7 (-7.08, -2.37)

^a Sett ta' analizi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-ahħar osservazzjoni li ġiet miġjuba 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

¹ Medja agġustata għall-valur ta' linja bażi

² Mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' procedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

³ LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

* valur p <0.0001

Mogħti flimkien ma' metformin f'pazjenti li qatt ma nġhataw trattament qabel

Studju ta' disinn fattorjali li dam 24 ġimħa twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin f'pazjenti li qatt ma nġhataw trattament qabel. It-trattament b'empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin (5 mg u 500 mg; 5 mg u 1000 mg; 12.5 mg u 500 mg, u 12.5 mg u 1000 mg mogħtija darbtejn kuljum) wassal għal titjib ta' rilevanza statistika fl-HbA1c (Tabella 4) u għal tnaqqis ikbar fl-FPG (mqabbla mal-komponenti individwali) u l-piż tal-ġisem (mqabbla ma' metformin).

Tabella 4: Ir-rizultati tal-effikaċja f'gimgha 24 li jqabblu empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin mal-komponenti individwali^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	No Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ebda Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Tal-linja bażi (medja)	8.68	8.65	8.62	8.84	8.66	8.86	8.69	8.55
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.98	-2.07	-1.35	-1.93	-2.08	-1.36	-1.18	-1.75
Tqabbil kontra empa (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)			
Tqabbil kontra met (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)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ medja aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

^b Mogħti f'żewġ dożi maqsumin b'mod ugwali kuljum meta mogħti flimkien ma' metformin

^c Mogħti f'żewġ dożi maqsumin b'mod ugwali kuljum

*p≤0.0062 għal HbA1c

Empagliflozin f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u linagliptin

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u linagliptin 5 mg, it-trattament kemm b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti (p<0.0001) f'HbA1c u fil-piż tal-gisem meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5). Barra minn hekk, irriżulta fi tnaqqis klinikament sinifikanti f'FPG, fil-pressjoni tad-demem sistolika u f'dik dijastolika meta mqabbel ma' plaċebo.

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

Terapija aġġuntiva għal metformin u linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Linja bażi (medja)	7.96	7.97	7.97
Bidla mil-linja bażi ¹	0.14	-0.65	-0.56
Differenza minn placebo (95% CI)		-0.79* (-1.02, -0.55)	-0.70* (-0.93, -0.46)
N	100	100	107
Pazjenti (%) li jilhqg HbA1c <7% b'HbA1c ≥7% tal-linja bażi²			
	17.0	37.0	32.7
N	106	109	110
Piż tal-ġisem (kg)³			
Linja bażi (medja)	82.3	88.4	84.4
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.3	-3.1	-2.5
Differenza minn placebo (95% CI)		-2.8* (-3.5, -2.1)	-2.2* (-2.9, -1.5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Linja bażi (medja)	130.1	130.4	131.0
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.7	-3.0	-4.3
Differenza minn placebo (95% CI)		-1.3 (-4.2, 1.7)	-2.6 (-5.5, 0.4)

¹ Medja aġġustata għall-valur tal-linja bażi

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

³ Mudell MMRM fuq FAS (OC) inkluda HbA1c tal-linja bażi, eGFR (MDRD) tal-linja bażi, reġjun ġeografiku, żjara, trattament, u trattament b'interazzjoni permezz ta' żjara. Għall-piż, ġie inkluz il-piż tal-linja bażi.

⁴ Il-mudell MMRM inkluda SBP tal-linja bażi u HbA1c tal-linja bażi bħala kovarjat(i) lineari, u eGFR tal-linja bażi, reġjun ġeografiku, trattament, żjara, u żjara skont l-interazzjoni tat-trattament bħala effetti fissi.

⁵ Il-pazjenti randomizzati għall-grupp tal-placebo kienu qed jirċievu l-placebo kif ukoll linagliptin 5 mg b'metformin ta' sfond

⁶ Pazjenti randomizzati għall-gruppi ta' empagliflozin 10 mg jew 25 mg kienu qed jirċievu empagliflozin 10 mg jew 25 mg u linagliptin 5 mg b'metformin ta' sfond

* valur-p <0.0001

F'subgrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti b'HbA1c tal-linja bażi jew ugwali għal 8.5%, it-tnaqqis mil-linja bażi f'HbA1c kien -1.3% b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg wara 24 ġimgħa (p<0.0001) meta mqabbel ma' placebo.

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

Fi studju li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin 25 mg ma' glimepiride (sa 4 mg kuljum) f'pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat li qeghdin fuq metformin biss, it-trattament b'empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis superjuri f'HbA1c (Tabella 6), u tnaqqis klinikament validu fil-FPG, meta mqabbel ma' glimepiride. Empagliflozin kuljum irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fil-piż tal-ġisem, fil-pressjoni sistolika u dijastolika tad-demm u proporzjon statistikament sinifikanti aktar baxx f'pazjenti b'każijiet ipoglicemiċi meta mqabbla ma' glimepiride (2,5% għal empagliflozin, 24,2% għal glimepiride, $p < 0.0001$).

Tabella 6: Riżultati ta' effikaċja wara 104 ġimghat fi studju kontrollat b'mod attiv li qabbel empagliflozin ma' glimepiride bhala terapija addizzjonali għal metformin^a

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

^a Sett ta' analiżi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li ġiet imexxija 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-għoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

^b Sa 4 mg glimepiride

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

² LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċensurati

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

** valur $p < 0.0001$

Terapija aġġuntiva mal-insulina

Empagliflozin bhala terapija addizzjonali mal-insulina li tingħata diversi drabi kuljum

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bhala terapija aġġuntiva mal-insulina li tingħata diversi drabi kuljum bi jew mingħajr terapija konkomitanti b'metformin ġew evalwati fi studju double blind ikkontrollat bi placebo li dam 52 ġimgha. Matul l-ewwel 18-il ġimgha u l-aħħar 12-il ġimgha, id-doża tal-insulina nżammet stabbli, imma kienet aġġustata biex jinkisbu livelli ta' glukosju ta' qabel l-ikla <100 mg/dl [5.5 mmol/l], u livelli ta' glukosju ta' wara l-ikla <140 mg/dl [7.8 mmol/l] bejn Ġimghat 19 u 40.

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

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

Tabella 7: Rizultati ta' effikaċja fit-18 u 52 ġimgha fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali ma' doži mogħtija diversi drabi kuljum ta' insulina bi jew mingħajr metformin

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) f'Ġimgha 18			
Linja baži (medja)	8.33	8.39	8.29
Bidla mil-linja baži ¹	-0.50	-0.94	-1.02
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
HbA1c (%) f'Ġimgha 52²			
Linja baži (medja)	8.25	8.40	8.37
Bidla mil-linja baži ¹	-0.81	-1.18	-1.27
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-0.38*** (-0.62, -0.13)	-0.46* (-0.70, -0.22)
N	113	118	118
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c <7% b'linja baži ta' HbA1c ≥7% f'ġimgha 52			
	26.5	39.8	45.8
N	115	118	117
Doża tal-insulina (IU/jum) f'Ġimgha 52²			
Linja baži (medja)	89.94	88.57	90.38
Bidla mil-linja baži ¹	10.16	1.33	-1.06
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-8.83# (-15.69, -1.97)	-11.22** (-18.09, -4.36)
N	115	119	118
Piż tal-Ġisem (kg) f'Ġimgha 52²			
Linja baži (medja)	96.34	96.47	95.37
Bidla mil-linja baži ¹	0.44	-1.95	-2.04
Differenza mill-placebo ¹ (97.5% CI)		-2.39* (-3.54, -1.24)	-2.48* (-3.63, -1.33)

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja baži

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

* valur p < 0.0001

** valur p = 0.0003

*** valur p = 0.0005

valur p = 0.0040

Empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal insulina bażali

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

F'ġimgha 18, empagliflozin ġab titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c (Tabella 8).

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

Tabella 8: Rizultati ta' effikaċja fit-18 u 78 ġimgħa fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin bħala terapija aġġuntiva għal insulina bażali bi jew mingħajr metformin jew sulphonylurea^a.

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

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

¹medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

* valur p <0.0001

** valur p <0.025

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal terapija antidijabetika ġew evalwati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi fi studju double blind ikkontrollat bi placebo li dam 52 ġimgħa. It-trattament b'empagliflozin wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti ta' HbA1c (Tabella 9) u titjib klinikament validu fil-FBG meta mqabbel ma' placebo f'Ġimgħa 24. It-titjib f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-priessjoni tad-demem kien sostnut għal 52 ġimgħa.

Tabella 9: Riżultati wara 24 ġimgha fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 b'indeboliment tal-kliwi*

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 sa < 90 ml/min/1.73 m ²			eGFR ≥ 30 sa < 60 ml/min/1.73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Linja bażi (medja)	8.09	8.02	7.96	8.04	8.03
Bidla mil-linja bażi ¹	0.06	-0.46	-0.63	0.05	-0.37
Differenza mill-placebo ¹ (95% CI)		-0.52* (-0.72, -0.32)	-0.68* (-0.88, -0.49)		-0.42* (-0.56, -0.28)
N	89	94	91	178	175
Pazjenti (%) li jiksbu HbA1c <7% b'linja bażi HbA1c $\geq 7\%$²					
	6.7	17.0	24.2	7.9	12.0
N	95	98	97	187	187
Piż tal-Ġisem (kg)²					
Linja bażi (medja)	86.00	92.05	88.06	82.49	83.22
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.33	-1.76	-2.33	-0.08	-0.98
Differenza mill-placebo ¹ (95% CI)		-1.43 (-2.09, -0.77)	-2.00 (-2.66, -1.34)		-0.91 (-1.41, -0.41)
N	95	98	97	187	187
SBP (mmHg)²					
Linja bażi (medja)	134.69	137.37	133.68	136.38	136.64
Bidla mil-linja bażi ¹	0.65	-2.92	-4.47	0.40	-3.88
Differenza mill-placebo ¹ (95% CI)		-3.57 (-6.86, -0.29)	-5.12 (-8.41, -1.82)		-4.28 (-6.88, -1.68)

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

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

² Mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

* p<0.0001

Riżultat kardjovaskulari

L-istudju double-blind, ikkontrollat bi placebo EMPA-REG OUTCOME qabbel dozi miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg ma' placebo bħala terapija addizzjonali għat-terapija ta' trattament standard f'pazjenti b'dijabete tip 2 u b'mard kardjovaskulari stabbilit. B'kollox ġew ittrattati 7,020 pazjent (empagliflozin 10 mg: 2,345, empagliflozin 25 mg: 2,342, placebo: 2,333) u ġew segwiti għal medjan ta' 3.1 snin. L-età medja kienet ta' 63 sena, l-HbA1c medju kien ta' 8.1%, u 71.5% kienu rġiel. Fil-linja bażi, 74% tal-pazjenti kienu qegħdin jiġu ttrattati b'metformin, 48% bl-insulina, u 43% b'sulfonilurea. Madwar nofs il-pazjenti (52.2%) kellhom eGFR ta' 60-90 ml/min/1.73 m², 17.8% ta' 45-60 ml/min/1.73 m² u 7.7% ta' 30-45 ml/min/1.73 m².

F'Ġimgha 12, kien osservat titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA1c meta mqabbel mal-linja bażi ta' 0.11% (0.02) fil-grupp tal-placebo, u 0.65% (0.02) u 0.71% (0.02) fil-gruppi ta' empagliflozin 10 u 25 mg. Wara l-ewwel 12-il ġimgha il-kontroll glicemiku tjeib indipendentement mit-trattament investigat. Għalhekk, l-effett naqas f'Ġimgha 94, b'titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA1c ta' 0.08% (0.02) fil-grupp tal-placebo, u 0.50% (0.02) u 0.55% (0.02) fil-gruppi ta' empagliflozin 10 u 25 mg.

Empagliflozin kien superjuri fit-tnaqqis tal-punt ta' tmiem ikkombinat primarju ta' mewta

kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, meta mqabbel ma' placebo. L-effett tat-trattament kien xprunat bi tnaqqis sinifikanti fil-mewt kardjovaskulari minghajr ebda bidla sinifikanti f'infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali. It-tnaqqis ta' mwiet kardjovaskulari kien komparabbli għal empagliflozin 10 mg u 25 mg (Figura 1) u kkonfermat b'sopravivenza ġenerali mtejba (Tabella 10).

L-effikaċja għall-prevenzjoni tal-mortalità kardjovaskulari ma gietx stabbilita b'mod konklussiv fl-utenti ta' inibituri ta' DPP-4 jew f'pazjenti Suwed minhabba li r-rappreżentazzjoni ta' dawn il-gruppi fl-istudju EMPA-REG OUTCOME kienet limitata.

Tabella 10: Effett tat-trattament għall-punt ta' tmiem kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mortalità tiegħu^a

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

CV = kardjovaskulari, MI = infart mijokardijaku

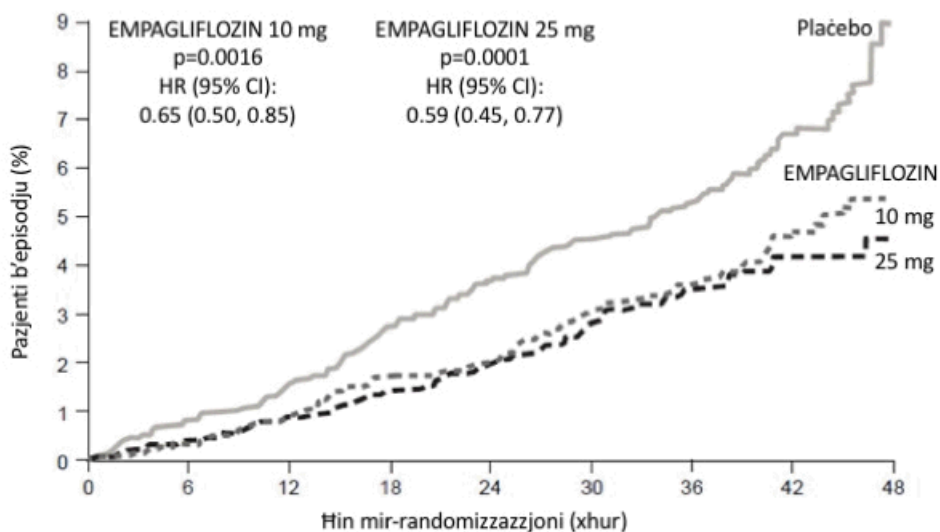
^a Sett trattat (TS), jiġifieri pazjenti li rċievew għallinqas doża waħda tal-medicina tal-istudju

^b Doži miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg

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

Figura 1 Ħin sal-okkorrenza ta' mewta kardjovaskulari fl-istudju EMPA-REG OUTCOME

Doži ta' Empagliflozin versus Placebo



Nru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2,345	2,327	2,305	2,274	2,055	1,542	1,303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2,342	2,324	2,303	2,282	2,073	1,537	1,314	875	213
Placebo	2,333	2,303	2,280	2,243	2,012	1,503	1,281	825	177

Glukosju fil-plażma fi stat sajjem

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

Glukosju sagħtejn wara ikla

It-ttrattament b'empagliflozin bhala terapija addizzjonali għal metformin jew metformin u sulphonylurea rriżulta fi tnaqqis klinikament validu fil-livell ta' glukosju sagħtejn wara ikla (test ta' tolleranza ta' ikla) wara 24 ġimgha (terapija addizzjonali għal metformin: placebo +5.9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46.0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44.6 mg/dl, terapija addizzjonali għal metformin u sulphonylurea: placebo -2.3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35.7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36.6 mg/dl).

Pazjenti b'linja bażi għolja ta' HbA1c >10%

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

Piż tal-ġisem

F'analizi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 4 studji kkontrollati bi placebo, it-ttrattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis fil-piż tal-ġisem (-0.24 kg għal placebo, -2.04 kg għal empagliflozin 10 mg u -2.26 kg għal empagliflozin 25 mg) f'ġimgha 24 li kienet miżmuma sa ġimgha 52 (-0.16 kg għal placebo, -1.96 kg għal empagliflozin 10 mg u -2.25 kg għal empagliflozin 25 mg).

Pressjoni tad-demm

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin ġew evalwati fi studju double blind, ikkontrollat bi placebo għal perijodu ta' 12-il ġimgħa f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm għolja fuq antidiabetiku differenti u sa 2 terapiji li jaġixxu kontra l-pressjoni għolja. Trattament b'empagliflozin darba kuljum irrizulta f'titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c, u l-pressjoni tad-demm sistolika u diastolika medja fuq 24 siegħa kif stabbilit b'monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demm (Tabella 11). Trattament b'empagliflozin ipprova tnaqqis f'SBT u DBT waqt li l-pazjent kien bilqiegħda.

Tabella 11: Riżultati ta' effikaċja wara 12-il ġimgħa fi studju kkontrollat bi placebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm mhix ikkontrollata^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) f'Ġimgħa12¹			
Linja bażi (medja)	7.90	7.87	7.92
Bidla mil-linja bażi ²	0.03	-0.59	-0.62
Differenza mill-placebo ² (95% CI)		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
SBP fuq 24 siegħa f'Ġimgħa12³			
Linja bażi (medja)	131.72	131.34	131.18
Bidla mil-linja bażi ⁴	0.48	-2.95	-3.68
Differenza mill-placebo ⁴ (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
DBP fuq 24 siegħa f'Ġimgħa12³			
Linja bażi (medja)	75.16	75.13	74.64
Bidla mil-linja bażi ⁵	0.32	-1.04	-1.40
Differenza mill-placebo ⁵ (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

^a Sett ta' analiżi shiħa (FAS)

¹ LOCF, valuri wara terapija ta' salvataġġ kontra d-dijabete ċċensurati

² Il-medja aġġustata għal HbA1c tal-linja bażi, eGFR tal-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja

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

⁴ Il-medja aġġustata għal SBP tal-linja bażi, HbA1c tal-linja bażi, eGFR tal-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja

⁵ Il-medja aġġustata għal DBP tal-linja bażi, HbA1c tal-linja bażi, eGFR tal-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja

* valur p <0.0001

** valur p <0.001

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligi li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Jardiance f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'dijabete ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' empagliflozin kienet stmata li hi ta' 12.4 sigħat u t-tneħħija orali apparenti kienet ta' 10.6 l/sieġha. Il-varjabilitajiet bejn individwu u ieħor u dawk residwali għat-tneħħija orali ta' empagliflozin kienu 39.1% u 35.8% rispettivament. B'dożaġġ ta' darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' empagliflozin intlaħqu sal-hames doża. B' mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazzjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plażma, ġiet osservata fl-istadju fiss. Wara l-ghoti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [¹⁴C] empagliflozin lil voluntiera b' saħħithom, madwar 96% tar-radjuattività marbuta mal-medicina ġiet eliminata fl-ippurgar (41%) jew fl-awrina (54%). Il-maġġoranza ta' radjoattività marbuta mal-medicina rkuprata mill-ippurgar kienet tal-medicina originali li ma nbidlietx u madwar nofs ir-radjoattività marbuta mal-medicina li ġiet eliminata mill-urina kienet tal-medicina originali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat jew sever (eGFR <30 - <90 ml/min/1.73 m²) u pazjenti b'falliment tal-kliewi/mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESRD - End Stage Renal Disease), l-AUC ta' empagliflozin żdied b' madwar 18%, 20%, 66% u 48%, rispettivament meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Livelli għolja ta' empagliflozin fil-plażma kienu simili f'individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat u falliment tal-kliewi/ESRD meta mqabbla ma' pazjenti

b'funzjoni tal-kliwi normali. Livelli għolja ta' empagliflozin fil-plażma kienu madwar 20% oghla f'individwi b'indeboliment tal-kliwi hafif għal sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tnehhija apparenti ta' empagliflozin meħud mill-ħalq naqset bi tnaqqis f'eGFR li wassal għal żieda fl-esponiment tal-medicina.

Indeboliment tal-fwied

F'individwi b'indeboliment tal-kliwi hafif, moderat u sever skont il-klassifikazzjoni ta' Child Pugh, l-AUC ta' empagliflozin żied b'madwar 23%, 47% u 75% u C_{max} b'madwar 4%, 23% u 48%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali.

Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI)

L-indiċi tal-piż tal-ġisem ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. F'din l-analiżi, l-AUC kien stmat li kien 5.82%, 10.4% u 17.3% inqas f'individwi b'BMI ta' 30, 35 u 45 kg/m², rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m².

Generu Sesswali

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

Razza

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC kienet stmata li kienet 13.5% oghla f'persuni mill-Ażja b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m², meta mqabbla ma' individwi mhux Azjatiċi b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m².

Anzjani.

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

Popolazzjoni pedjatriċi.

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

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

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

Fi studji dwar it-tossicità li damu sejrini għal żmien twil f'annimali gerriema u klieb, sinjali ta' tossicità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doża ta' empagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti għal 10 darbiet id-doża klinika. Il-maġġoranza tat-tossicità kienet marbuta ma' farmakoloġija sekondarja relatata ma' telf ta' glukosju urinarju u żbilanċi fl-elettroliti li jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fix-xaħam tal-ġisem, żieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidratazzjoni, tnaqqis ta' glukosju fis-serum u żidiet f'parametri oħra fis-serum li jirriflettu żieda fil-metaboliżmu ta' proteini u glukoneoġenesi, bidliet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidliet mikroskopiċi li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliwi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta' farmakoloġija esagerata fuq il-kliwi li ġiet osservata f'xi speċi kienet tinkludi twessigh tubulari, u mineralizzazzjoni tubulari u pelvika f'madwar 4 darbiet l-esponiment ta' AUC kliniku ta' empagliflozin marbuta mad-doża ta' 25 mg.

Empagliflozin mhux ġenotossiku.

Fi studju li dam sejjer sentejn dwar il-karċinogeniċità, empagliflozin ma żiedx l-inciżenja ta' tumuri f'firien nisa sal-oghla doża ta' 700 mg/kg/jum, li jikkorrispondi għal madwar 72 darba l-esponiment AUC massimu kliniku t'empagliflozin. F'firien irġiel, griehi proliferattivi vaskulari beninni marbuta mat-trattament (emangjomas) tal-għenqud limfatiku mesenteriku kienu osservati fl-oghla dozi, imma

mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorrisponi għal madwar 26 darba l-esponimet kliniku massimu ta' empagliflozin. Incidenza oghla ta' tumuri fiċ-ċelluli interstizjali fit-testikoli kienet osservata fil-firien f'doża ta' 300 mg/kg/jum u iżjed, iżda mhux f'doża ta' 100 mg/kg/jum li tikkorrisponi għal madwar 18-il darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Dawn it-tumuri kienu komuni għal firien u x'aktarx mhux probabbli li jkunu rilevanti għall-bniedem.

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Talc

Macrogol (400)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

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

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

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita

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

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Il Greċja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita
Empagliflozin

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

Kull pillola fiha 10 mg empagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jardiance 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folji (perforati)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jardiance 10 mg pilloli
Empagliflozin

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita
Empagliflozin

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

Kull pillola fiha 25 mg ta' empagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jardiance 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folji (perforati)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jardiance 25 mg pilloli
Empagliflozin

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita

Jardiance 25 mg pilloli miksija b'rita

empagliflozin

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Jardiance u għalxiex jintuża

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

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

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

X'inhu d-dijabete ta' tip 2?

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jardiance

Tihux Jardiance

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Kura tas-saqajn

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

Glukosju fl-urina

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Jardiance

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek:

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

Tqala u treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Jardiance fih lactose.

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

3. Kif għandek tieħu Jardiance

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

Kemm għandek tieħu

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

Meta tieħu din il-medicina

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

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

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

Jekk tieħu Jardiance aktar milli suppost

Jekk tkun hadt aktar Jardiance milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jew inkella mur l-isptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tieħu Jardiance

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

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

Jekk tiegħaf tiehu Jardiance

Tiqafx tiehu Jardiance qabel ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel. Il-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta tiegħaf tiehu Jardiance.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

Dan jista' jsehh irrispettivament mil-livell ta' glukozju fid-demmm. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf temporanjament jew b'mod permanenti t-trattament tiegħek b'Jardiance.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tinduna l-effetti sekondarji li ġejjin:

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

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

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

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

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

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

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

Htiega urgenti biex tagħmel l-awrina jew tagħmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jistgħu jkunu minhabba kif Jardiance jahdem, izda jistgħu jkunu wkoll sintomi ta' infezzjoni fl-apparat urinarju. Jekk tinduna b'zieda f'sintomi bħal dawn, għandek ukoll tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

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

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

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

Effetti sekondarji ohra waqt li qed tiehu Jardiance:

Komuni

- infezzjoni ġenitali kkawżata minn fungi (traxx)
- tghaddi aktar urina mis-soltu jew teħtieġ li tghaddi aktar urina mis-soltu
- hażż
- għatx
- testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet fil-livelli ta' xaħam fid-demem (kolesterol) fid-demem tiegħek

Mhux komuni

- titqanżah jew uġiġħ biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina
- it-testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet relatati mal-funzjoni tal-kliwi (krejatinina jew ureja)
- testijiet tad-demem jistgħu juru żidiet fl-ammont ta' ċelloli tad-demem homor fid-demem tiegħek (ematokrit)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Jardiance

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

Jardiance fih lactose.

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

Kif jidher Jardiance u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Il-Greċja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

L-inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodju-glukożju (SGLT2) jintużaw flimkien ma' dieta u eżerċizzju f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, jew waħedhom jew flimkien ma' medicini oħrajn tad-dijabete.

F'Marzu 2016, l-EMA giet infurmata mid-Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) ta' canagliflozin dwar żieda ta' madwar darbtejn aktar fin-numru ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn f'individwi kkurati b'canagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo fl-istudju ta' avveniment kardjovaskulari (CV) CANVAS li għadu għaddej sponsorjat mill-MAH. Barra minn hekk, analiżi ta' studju fuq il-kliwi CANVAS-R li għadu għaddej b'popolazzjoni simili għal ta' CANVAS uriet żbilanċ numeriku fir-rigward tal-avvenimenti ta' amputazzjoni.

Barra mill-informazzjoni li rċeviet l-EMA, il-Kumitat Indipendenti għall-Monitoraġġ tad-Data (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) għall-istudji CANVAS u CANVAS-R, li għandu aċċess għad-data kollha ta' eżitu u sigurtà CV mhux blinded, irrakkomanda li l-istudju għandu jkompli, li għandha tittiehed azzjoni biex jiġi mminimizzat dan ir-riskju potenzjali u li l-partecipanti għandhom jiġu infurmati b'mod adegwat dwar dan ir-riskju.

Il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 fil-15 ta' April 2016; il-PRAC intalab jivvaluta l-impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom canagliflozin, biex jivvaluta jekk din hijiex kwistjoni ta' klassi u biex sal-31 ta' Marzu 2017, jōhroġ rakkomandazzjoni dwar jekk għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti u jekk humiex neċessarji miżuri provviżorji sabiex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Fit-2 ta' Mejju 2016, giet iċċirkolata Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) sabiex tinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li fi prova klinika b'canagliflozin, giet innutata incidenza ta' darbtejn aktar fin-numru ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn (primarjament tas-saba' tas-sieq); barra minn hekk, gie enfasizzat il-bżonn li l-pazjenti jingħataw parir dwar l-importanza ta' kura tas-saqajn preventiva ta' rutina. Il-Komunikazzjoni talbet ukoll lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biex jikkunsidraw it-twaqqif tal-kura f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti preċedenti ta' amputazzjoni.

Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li ma setax jiġi eskluż effett tal-klassi, peress li l-inibituri kollha ta' SGLT2 għandhom l-istess mekkaniżmu ta' azzjoni, peress li l-mekkanizmu potenzjali li jwassal għal riskju miżjud ta' amputazzjoni mhux magħruf, u peress li bħalissa ma tistax tiġi identifikata kawża sottostanti speċifika għal medicini li fihom canagliflozin biss. Konsegwentement, fis-6 ta' Lulju 2016, il-KE talbet biex testendi l-proċedura attwali biex tinkludi l-prodotti awtorizzati kollha tal-klassi tal-inibituri ta' SGLT2.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Wara li kkunsidra d-data disponibbli kollha, il-PRAC kien tal-fehma li d-data li dejjem qed tiżdied dwar l-amputazzjonijiet fil-prova ta' CANVAS u CANVAS-R tikkonferma riskju miżjud ta' amputazzjoni għal canagliflozin; mhuwiex probabbli li d-differenza fir-riskju ta' amputazzjoni li dehret b'canagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo hija sejba b'kombinazzjoni. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li d-data dwar l-avvenimenti ta' amputazzjoni mill-provi kliniċi u mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal medicini li fihom dapagliflozin u l-medicini li fihom empagliflozin jew mhijiex disponibbli sal-istess punt bħal dak għal medicini li fihom canagliflozin jew hawn kien hemm xi limitazzjonijiet fil-ġbir tad-data.

Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li bhalissa mhuwiex possibbli li tiġi identifikata kawża sottostanti għall-iżbilanċi osservati fir-riskju ta' amputazzjoni li jkunu attribwiti speċifikament għal mediċini li fihom canagliflozin u mhux għall-prodotti l-oħra tal-klassi. Il-membri kollha tal-klassi għandhom l-istess mod ta' azzjoni u ma' hemm ebda mekkaniżmu sottostanti kkonfermat li huwa speċifiku għal canagliflozin. Għalhekk, il-mekkanizmu ta' azzjoni li jippermetti li jinftiehem liema l-pazjenti jinsabu f'riskju għadu mhuwiex ċar.

Il-PRAC innota li s'issa, riskju miżjud ta' amputazzjoni sar apparenti biss b'canagliflozin, iżda studju wieħed kbir ta' eżitu kardjovaskulari (DECLARE) għadu għaddej għal dapagliflozin u l-avvenimenti ta' amputazzjoni ma nqabdux b'mod sistematiku fl-istudju ta' eżitu kardjovaskulari kbir mitmum imwettaq b'empagliflozin (EMPA-REG). Għaldaqstant, bhalissa mhuwiex possibbli li jiġi stabbilit jekk ir-riskju miżjud ta' amputazzjoni huwiex effett ta' klassi jew le.

Għalhekk, wara li kkunsidra d-data kollha ppreżentata, fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti elenkati hawn fuq jibqa' pożittiv, iżda kkunsidra li kienu meħtieġa bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-inibituri kollha ta' SGLT2 awtorizzati biż-żieda ta' informazzjoni dwar ir-riskju ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn, kif ukoll attivitajiet ta' farmkovigilanza addizzjonali li għandhom jiġu riflessi fl-RMP. L-istudji CANVAS u CANVAS-R u l-Istudji CREDENCE u DECLARE huma ppjanati li jitlestew fl-2017 u fl-2020, rispettivament. L-analiżi finali ta' dawn l-istudji, wara l-un-blinding, se tipprovdni informazzjoni ulterjuri dwar il-benefiċċju u r-riskju tal-inibituri ta' SGLT2 partikolarment dwar ir-riskju tal-amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għall-prodotti elenkati fl-Anness A;
- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-data ppreżentata mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tar-riskju ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn f'pazjenti kkurati b'inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodju-glukożju (SGLT2) għad-dijabete mellitus tat-tip 2;
- Il-PRAC ikkunsidra li d-data disponibbli dwar l-amputazzjoni fil-provi ta' CANVAS u CANVAS-R tikkonferma li l-kura b'canagliflozin tista' tikkontribwixxi għal riskju miżjud ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn, prinċipalment tas-saba' tas-sieq;
- Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li mekkaniżmu ta' azzjoni, li jippermetti li jinftiehem liema pazjenti jinsabu f'riskju, għadu mhux ċar;
- Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li bhalissa mhuwiex possibbli li tiġi identifikata kawża sottostanti għall-iżbilanċi osservati fir-riskju ta' amputazzjoni li jkunu attribwiti speċifikament għal mediċini li fihom canagliflozin u mhux għall-prodotti l-oħrajn tal-klassi;
- Il-PRAC innota li d-data dwar l-avvenimenti ta' amputazzjoni mill-provi kliniċi u mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal mediċini li fihom dapagliflozin u mediċini li fihom empagliflozin jew mhijiex disponibbli sal-istess punt bhal dak għal mediċini li fihom canagliflozin jew kien hemm xi limitazzjonijiet fil-għbir tad-data ta' dawn l-avvenimenti;
- Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-riskju jista' jikkontribwixxi effett ta' klassi possibbli;
- Minhabba l-fatt li ebda fattur ta' riskju speċifiku ma seta' jiġi identifikat hlief għal fatturi ta' riskju ta' amputazzjoni ġenerali li potenzjalment jikkontribwixxu għall-avvenimenti, il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar kura tas-saqajn preventiva ta' rutina u li jżommu idratazzjoni adegwata bħala parir ġenerali biex jipprevjenu l-amputazzjoni;

- Għalhekk, il-PRAC kien tal-fehma li r-riskju ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn għandu jiġi inkluż fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-prodotti kollha elenkati fl-Anness A, bi twissija għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti li tenfasizza l-importanza ta' kura tas-saqajn preventiva ta' rutina. It-twissija għal canagliflozin tinkludi wkoll informazzjoni li, f'pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura. Għal canagliflozin, ġew inklużi wkoll l-amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn (prinċipalment tas-saba' tas-sieq), bħala reazzjoni avversa għal medicina, fl-informazzjoni dwar il-prodott;
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li għandha tingabar informazzjoni addizzjonali dwar avvenimenti ta' amputazzjoni permezz ta' formoli ta' rapporti ta' każijiet (CRFs, case report forms) xierqa għal provi kliniċi, kwestjonarji ta' segwitu għal każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-użu ta' listi komuni ta' termini ppreferuti (PT, preferred term) ta' MedDRA għal avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, u metaanalizi ta' studji kbar inkluż studji ta' eżitu kardjovaskulari. L-RMPs kollha għandhom jiġu aġġornati kif xieraq permezz ta' varjazzjoni xierqa li għandha tiġi ppreżentata sa mhux aktar tard minn xahar mid-deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea;

Konsegwentement, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom inibitur ta' SGLT2 identifikati fl-Anness A jibqa' favorevoli, soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott u attivitajiet ta' farmakoviġilanza addizzjonali li għandhom jiġu riflessi fl-RMP.

Il-PRAC għalhekk irrakkomanda li l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti elenkati hawn fuq kif imsemmija fl-Anness A, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-fuljett ta' taġrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC, kienet meħtieġa.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li ġiet rieżaminata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni .

Konklużjoni ġenerali

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance u Synjardy jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance u Synjardy.