ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 10 mg empagliflozin

Eċċipjenti 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.

Eċċipjenti 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. GĦAMLA 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. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dijabete mellitus tat-tip 2

Jardiance huwa indikat f'adulti u tfal b'età minn 10 snin 'il fuq għat-trattament ta' dijabete mellitus ta' tip 2 mhux ikkontrollata b'mod adegwat bħala żieda 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-kombinazzjoni tat-terapiji, l-effetti fuq il-kontroll gliċemiku, avvenimenti kardjovaskulari u tal-kliewi, u l-popolazzjonijiet studjati (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1).

Insuffiċjenza tal-qalb

Jardiance huwa indikat f'adulti għat-trattament ta' insuffiċjenza kronika sintomatika tal-qalb.

Marda kronika tal-kliewi

Jardiance huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' marda kronika tal-kliewi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Dijabete mellitus tat-tip 2
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 jittoleraw empagliflozin 10 mg darba kuljum li għandhom eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2u jeħtieġu kontroll gliċemiku 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).

Insuffiċjenza tal-qalb
Id-doża rakkomandata hija 10 mg empagliflozin darba kuljum.

Marda kronika tal-kliewi
Id-doża rakkomandata hija 10 mg empagliflozin darba kuljum.

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

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittieħed hekk kif il-pazjent jiftakar; madankollu m'għandhiex tittieħed doża doppja fl-istess ġurnata.

Popolazzjonijiet speċjali
Indeboliment tal-kliewi
Minħabba esperjenza limitata, mhux rakkomandat li jinbeda trattament b'empagliflozin f'pazjenti b'eGFR <20 mL/min/1.73 m^2.

F'pazjenti b'eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 id-doża ta' kuljum ta' empagliflozin hija ta' 10 mg.

F'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2, l-effikaċja ta' empagliflozin li jbaxxi l-glucose hija mnaqqsa f'pazjenti b'eGFR <45 mL/min/1.73 m^2 u x'aktarx nieqsa f'pazjenti b'eGFR <30 mL/min/1.73 m^2. Għalhekk, jekk l-eGFR tinżel għal inqas minn 45 mL/min/1.73 m^2, jekk ikun meħtieġ għandu jiġi kkunsidrat trattament addizzjonali li jbaxxi l-glucose (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 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 ogħla għal tnaqqis fil-volum għandu jiġi kkonsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika
Id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 10 mg empagliflozin darba kuljum. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin 10 mg darba kuljum u li jeħtieġu kontroll gliċemiku addizzjonali, id-doża tista' tiżdied għal 25 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal tfal b'eGFR ta' <60 ml/min/1.73 m² u tfal b'età ta' inqas minn 10 snin.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' empagliflozin għat-trattament ta' insuffiċjenza tal-qalb jew għat-trattament ta' marda kronika tal-kliewi fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojt, u jinbelgħu sħaħ mal-ilma.

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

Empagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1 (ara "Ketoaċidożi" fis-sezzjoni 4.4).

Ketoaċidosi

Każijiet ta' ketoaċidosi, inklużi każijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, ġew irrapportati f'pazjenti b'dijabete mellitus ittrattati 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 il-ketoaċidosi hijiex aktar probabbli li sseħħ f'dożi ogħla ta' empagliflozin. Għalkemm huwa inqas probabbli li sseħħ ketoaċidożi f'pazjenti li m'għandhomx dijabete mellitus, ġew irrappurtati każijiet f'dawn il-pazjenti wkoll.

Ir-riskju ta' ketoaċidosi jrid jitqies fil-każ ta' sintomi mhux tipiċi bħal nawsja, rimettar, anoressija, uġigħ addominali, għatx kbir, diffikultà fit-teħid tan-nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu jew ngħas. Pazjenti għandhom jiġu vvalutati għall-ketoaċidosi minnufih jekk iseħħu dawn is-sintomi, irrispettivament mil-livell ta'-glukożju fid-demm.

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

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

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

Ketoaċidożi li ddum għal żmien twil u glukosurja li ddum għal żmien twil ġew osservati b'empagliflozin. Wara li jitwaqqaf empagliflozin ketoaċidożi tista' ddum aktar milli mistenni mill-half-life tal-plażma (ara sezzjoni 5.2). Fatturi indipendenti minn empagliflozin, bħal defiċjenza tal-insulina, jistgħu jkunu involuti fil-perjodi mtawla ta' ketoaċidożi.

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

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

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

<u>Indeboliment tal-kliewi</u>

Minħabba esperjenza limitata, mhux rakkomandat li jinbeda trattament b'empagliflozin f'pazjenti b'eGFR <20 mL/min/1.73 m^2.

F'pazjenti b'eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 id-doża ta' kuljum ta' empagliflozin hija ta' 10 mg (ara sezzjoni 4.2).

L-effikaċja ta' empagliflozin li jbaxxi l-glucose hija dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliewi, u hija mnaqqsa f'pazjenti b'eGFR <45 mL/min/1.73 m^2 u x'aktarx nieqsa f'pazjenti b'eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 (ara sezzjoni 4.2, 5.1 u 5.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi
Stima tal-funzjoni tal-kliewi hija rakkomandata kif ġej:
- Qabel il-bidu ta' empagliflozin u kull tant żmien waqt it-trattament i.e tal-anqas darba fis-sena (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2).
- Qabel il-bidu ta' kull prodott mediċinali li jingħata fl-istess waqt li jista' jkollu impatt negattiv fuq il-funzjoni tal-kliewi.

<u>Riskju ta' tnaqqis fil-volum</u>

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

<u>Anzjani</u>

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 f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum. Għadd akbar ta' dawn il-pazjenti trattati b'empagliflozin kellhom reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum meta mqabbla ma' plaċebo (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant, għandha tingħata attenzjoni speċjali għat-teħid tal-volum tagħhom fil-każ ta' prodotti

mediċinali amministrati fl-istess ħin ma' oħrajn li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-volum (eż. dijuretiċi, inibituri tal-ACE).

Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju

Kienu rrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju inklużi pajelonefrite u urosepsis f'pazjenti kkurati b'empagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Interruzzjoni temporanja ta' empagliflozin għandha tiġi kkonsidrata f'pazjenti b'infezzjonijiet kkomplikati tal-passaġġ urinarju.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irrappurtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri SGLT2, inkluż empagliflozin. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurġiku urġenti u trattament antibijotiku.

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

Amputazzjonijiet ta' parti t'isfel tar-riġlejn

Ġiet osservata żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni ta' parti t'isfel tar-riġlejn (primarjament tas-saba' l-kbir tas-saqajn) fi studji kliniċi fit-tul b'inibitur SGLT2 ieħor. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixxix 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.

Ħsara fil-fwied

Fil-provi kliniċi kien hemm rapporti ta' każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżati minn empagliflozin. Ma ġietx stabbilita relazzjoni kawżali bejn empagliflozin u l-ħsara fil-fwied.

Ematokrit għoli

Bit-trattament ta' empagliflozin ġiet osservata żieda fl-ematokrit (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'żidiet evidenti fl-ematokrit għandhom jiġu mmonitorjati u investigati għal mard ematoloġiku sottostanti.

Marda kronika tal-kliewi

Pazjenti b'albumina fl-awrina jistgħu jibbenefikaw aktar minn trattament b'empagliflozin.

Marda infiltrattiva jew kardjomijopatija Takotsubo

Pazjenti b'marda infiltrattiva jew b'kardjomijopatija Takotsubo ma ġewx studjati b'mod speċifiku. Għalhekk, l-effikaċja f'dawn il-pazjenti ma ġietx determinata.

Valutazzjonijiet tal-urina fil-laboratorju

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

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

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

Lactose

Il-pilloli fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sodium

Kull pillola fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi
Empagliflozin jista' jżid l-effett dijuretiku ta' thiazide u dijuretiċi loop u jista' jżid ir-riskju ta' deidrazzjoni 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' ipogliċemija. Għalhekk, doża iktar baxxa ta' insulina jew ta' sekretagog tal-insulina, għandha mnejn tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija 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' metaboliżmu 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 OATPiB3, imma mhux OAT1 u OCT2. Empagliflozin huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein).

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

L-effett ta' induzzjoni ta' UGT (eż. induzzjoni permezz ta' rifampicin jew phenytoin) fuq empagliflozin ma ġiex studjat. Trattament flimkien ma' indutturi tal-enzimi UGT mhux rakkomandat minħabba r-riskju potenzjali ta' tnaqqis fl-effikaċja. Jekk għandu jingħata wkoll induttur ta' dawn l-enzimi UGT, huwa xieraq li jitwettaq monitoraġġ tal-kontroll gliċemiku biex jiġi stmat ir-rispons għal Jardiance.

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

L-impediment ta t-trasportaturi OATPB1/1B3 bl-għoti konġunt 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-għoti konġunt ma' verapamil, impeditur ta' P-gp, li jindika li l-impediment ta' P-gp m'għandux effett klinikament rilevanti fuq empagliflozin.

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

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

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'dożi terapewtiċi. Abbażi ta' studji in vitro, emagliflozin hu kkunsidrat li mhux probabbli jikkawża interazzjonijiet ma' sustanzi attivi li huma sottostrati ta' P-gp. L-għoti 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-teħid uman bħal OAT3, OATP1B1, u OATP1B3 *in vitro* f'konċentrazzjonijiet tal-plażma klinikament rilevanti u, bħala tali, interazzjonijiet bejn mediċina u oħra b'sottostrati ta' dawn it-trasportaturi tat-teħid huma kkonsidrati improbabbli.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

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

Treddigħ

M’hemmx tagħrif disponibbli dwar l-eliminazzjoni ta’ empagliflozin fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika disponibbli mill-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta’ empagliflozin fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Jardiance m’għandux jintuża waqt it-treddigħ.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Jardiance għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Pazjenti għandhom jiġu avżati biex jieħdu l-prekawzjonijiet sabiex tiġi evitata l-ipogliċemija waqt is-sewqan jew t-tħaddim 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

Dijabete mellitus tat-tip 2
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 sejrin għal bejn 18-il ġimgħa sa 24 ġimgħat 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-ipogliċemija meta ntuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina (ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula).

Insuffiċjenza tal-qalb
L-istudji *EMPEROR* inkludew pazjenti b’insuffiċjenza tal-qalb u jew b’porzjon ta’ demm ippumpjat ’il barra mill-qalb imnaqqas (N=3 726) jew b’porzjon ta’ demm ippumpjat ’il barra mill-qalb ippreservat (N=5 985) ittrattati b’empagliflozin 10 mg jew plaċebo. Madwar nofs il-pazjenti kellhom dijabete mellitus tat-tip 2. L-iktar reazzjoni avversa frekwenti tal-istudji *EMPEROR-Reduced* u *EMPEROR-Preserved* miġbura f’daqqa kienet tnaqqis fil-volum (empagliflozin 10 mg: 11.4%. plaċebo: 9.7%).

Marda kronika tal-kliewi
L-istudju EMPA-KIDNEY inkluda pazjenti b’marda kronika tal-kliewi (N = 6 609) ittrattati b’10 mg empagliflozin jew bi plaċebo. Madwar 44% tal-pazjenti kellhom dijabete mellitus tat-tip 2. L-aktar avvenimenti avversi frekwenti fl-istudju EMPA-KIDNEY kienu gotta (empagliflozin 7.0% vs plaċebo 8.0%), u ħsara akuta fil-kliewi (empagliflozin 2.8% vs plaċebo 3.5%) li kienu rrappurtati b’mod aktar frekwenti f’pazjenti fuq plaċebo.

Il-profil tas-sigurtà globali ta’ empagliflozin ġeneralment kien konsistenti fl-indikazzjonijiet studjati kollha.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

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

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

Tabella 1: Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn rapporti ta' studji kkontrollati bi plaċebo u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Sistema tal-klassifika tal-organi	**Komuni ħafna**	**Komuni**	**Mhux komuni**	**Rari**	**Rari Ħafna**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Monilijasi vaġinali, vulvovaġinite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra[a] Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju (inklużi pajelonefrite u urosepsis)[a]		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)*	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipogliċemija (meta ntuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina)[a]	Għatx	Ketoaċidosi [*]		
Disturbi gastro-intestinali		Stitikezza			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Ħakk (ġeneralizzat) Raxx	Urtikarja Anġjoedima		
Disturbi vaskulari	Tnaqqis fil-volum[a]				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Żieda fil-mgħodija ta' urina	Disurja		Nefrite tubulointerstizjali
Investigazzjonijiet		Żieda fil-lipidi tas-Serum[a]	Żieda fil-krejatinina fid-demm/ Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari[a] Żieda fl-ematokrit[a]		

[a]ara sottosezzjonijiet hawn isfel għal aktar tagħrif
[*] ara sezzjoni 4.4

<u>Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula</u>

<u>Ipogliċemija</u>
Il-frekwenza ta' ipogliċemija kienet tiddependi fuq it-terapija fl-isfond fl-istudji rispettivi u kienet simili għal empagliflozin u plaċebo bħala monoterapija, b'metformin bħala terapija aġġuntiva,

pioglitazone bħala terapija aġġuntiva bi jew mingħajr metformin, bħala terapija aġġuntiva għal linagliptin u metformin, u bħala żieda mat-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 innutata meta mogħti bħala terapija addizzjonali ma' metformin u sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, plaċebo: 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%, plaċebo: 20.6 waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg u 25 mg: .36.1%, plaċebo 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%, plaċebo: 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%, plaċebo: 58% fuq il-prova ta' 52 ġimgħa).

Fl-istudji dwar l-insuffiċjenza tal-qalb *EMPEROR*, kienet innutata frekwenza simili ta' ipogliċemija meta ntuża bħala terapija addizzjonali flimkien ma' sulphonylurea jew insulina (empagliflozin 10 mg: 6.5%, plaċebo: 6.7%).

Ipogliċemija maġġuri (każijiet li jeħtieġu l-għajnuna)
L-ebda żieda f'ipogliċemija maġġuri ma kienet osservata b'empagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo bħala monoterapija, bħala terapija aġġuntiva ma' metformin u sulphonylurea, 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 sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1.3%, plaċebo: 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%, plaċebo 0% fuq prova ta' 78 ġimgħa), u terapija aġġuntiva għall-insulina MDI bi jew mingħajr metformin (empagliflozin 10 mg: 0.5%, empagliflozin 25 mg: 0.5%, plaċebo: 0.5% waqt l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tiġi aġġustata; empagliflozin 10 mg: 1.6%, empagliflozin 25 mg: 0.5%, plaċebo: 1.6% fuq il-prova ta' 52 ġimgħa).

Fl-istudji dwar l-insuffiċjenza tal-qalb EMPEROR, ipogliċemija maġġuri kienet osservata bi frekwenzi simili f'pazjenti bid-dijabete mellitus meta ttrattati b'empagliflozin u plaċebo bħala terapija addizzjonali flimkien ma' sulphonylurea jew insulina (empagliflozin 10 mg: 2.2%, placebo: 1.9%).

Monilijasi vaġinali, vulvovaġinite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra[a]
Monolijasi vaġinali, vulvovaġinite, 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' plaċebo (1.0%). Dawn l-infezzjonijiet kienu rapportati bi frekwenza akbar f'nisa trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' plaċebo, u d-differenza fil-frekwenza kienet inqas komuni fl-irġiel. L-infezzjonijiet fil-passaġġ ġenitali kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità.

Fl-istudji dwar l-insuffiċjenza tal-qalb *EMPEROR*, il-frekwenza ta' dawn l-infezzjonijiet kienet iktar evidenti f'pazjenti bid-dijabete mellitus (empagliflozin 10 mg: 2.3%; plaċebo: 0.8%) milli f'pazjenti mingħajr dijabete mellitus (empagliflozin 10 mg: 1.7%; plaċebo: 0.7%) meta ttrattati b'empagliflozin imqabbel ma' plaċebo.

Każijiet ta' fimosi/fimosi miksuba kienu rrappurtati flimkien ma' infezzjonijiet ġenitali u f'xi każijiet, kienet meħtieġa ċ-ċirkonċiżjoni.

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 ogħla f'pazjenti trattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.5%, empagliflozin 25 mg: 3.3%) meta mqabbel ma' plaċebo (1.4%). Iż-żieda fil-mgħodija tal-awrina

kienu minn ħfief għal moderati fl-intensità. Il-frekwenza ta' nokturja rapportata kienet simili għal plaċebo u empagliflozin (<1%)

Fl-istudji dwar l-insuffiċjenza tal-qalb *EMPEROR*, żieda fl-awrina kienet osservata bi frekwenzi simili f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin u plaċebo (empagliflozin 10 mg: 0.9%, plaċebo 0.5%).

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 plaċebo (7.0% u 7.2%) u ogħla f'pazjenti trattati b'empagliflozin 10 mg (.8.8%). Bħal fil-każ ta' plaċebo, 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 plaċebo. L-infezzjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar f'nisa trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' plaċebo, u ma kienx hemm differenza fl-irġiel.

Tnaqqis fil-volum[a]
Il-frekwenza globali ta' tnaqqis fil-volum (li jinkludi termini mfissra minn qabel ta' pressjoni tad-demm (ambulatorja) mnaqqsa, pressjoni tad-demm sistolika mnaqqsa, deidrazzjoni, 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 plaċebo (0.3%). Il-frekwenza ta' tnaqqis fil-volum kienet ogħla f'pazjenti li għandhom 75 sena jew akbar ittrattati b'empagliflozin 10 mg (2.3%) jew empagliflozin 25 mg (4.3%) meta mqabbla ma' plaċebo (2.1%).

Żieda fil-krejatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari
Il-frekwenza globali ta' pazjenti b'żieda fil-krejatinina fid-demm u tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari kienet simili bejn empagliflozin u plaċebo (żieda fil-krejatinina fid-demm: empagliflozin 10 mg 0.6%, empagliflozin 25 mg 0.1%, plaċebo 0.5%; tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari: empagliflozin 10 mg 0.1%, empagliflozin 25 mg 0%, plaċebo 0.3%).
Iż-żidiet inizjali fil-krejatinina u t-tnaqqis inizjali fir-rati ta' filtrazzjoni glomerulari stmati f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin kienu ġeneralment tranżitorji matul it-trattament kontinwu jew riversibbli wara t-twaqqif tal-mediċina tat-trattament.

B'mod konsistenti, fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, pazjenti ttrattati b'empagliflozin kellhom tnaqqis inizjali fl-eGFR (medja: 3 mL/min/1.73 m^2). Minn hemm 'il quddiem, l-eGFR inżammet waqt trattament kontinwu. L-eGFR medja reġgħet lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament li tissuġġerixxi li bidliet emodinamiċi akuti jista' jkollhom rwol f'dawn il-bidliet fil-funzjoni tal-kliewi. Dan il-fenomenu huwa osservat ukoll fl-istudji EMPEROR dwar l-insuffiċjenza tal-qalb u fl-istudju EMPA-KIDNEY.

Żieda ta' lipidi fis-serum
Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal empagliflozin 10 mg u 25 mg meta mqabbel ma' plaċebo, rispettivament, kienu kolesterol totali 4.9% u 5.7% kontra 3.5%; kolesterol HDL 3.3% u 3.6% kontra 0.4%; kolesterol LDL 9.5% u 10.0% kontra 7.5%; trigliċeridi 9.2% u 9.9% kontra 10.5%.

Żieda fl-ematokrit
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% għall-plaċebo. Fl-istudju *EMPA-REG Outcome*, il-valuri tal-ematokrit reġgħu lura għall-valuri tal-linja bażi wara perjodu ta' segwitu ta' 30 jum wara l-waqfien tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-prova DINAMO ġew ittrattati 157 tifel u tifla b'età minn 10 snin 'il fuq bid-dijabete tat-tip 2, li minnhom 52 pazjent irċevew empagliflozin, 52 linagliptin u 53 plaċebo (ara sezzjoni 5.1).
Matul il-fażi kkontrollata bil-plaċebo, l-aktar reazzjoni avversa għall-mediċina frekwenti kienet l-ipogliċemija b'rati globali ogħla għall-pazjenti fil-grupp miġbur f'daqqa ta' empagliflozin meta

mqabbel mal-plaċebo (empagliflozin 10 mg u 25 mg, miġbura flimkien: 23.1%, plaċebo: 9.4%). L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma kien sever jew kien jeħtieġ assistenza.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fit-tfal kien simili għall-profil tas-sigurtà fl-adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi studji kliniċi b'kontroll dożi waħdenin ta' sa 800 mg empagliflozin f'voluntieri b'saħħithom u dożi multipli ta' kuljum ta' sa 100 mg empagliflozin 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'hemmx esperjenza b'dożi 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 ġietx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Inibituri tal-ko-trasportatur 2 tas-sodium u l-glucose (SGLT2, *Sodium-glucose co-transporter 2*), Kodiċi ATC: A10BK03

Mekkaniżmu 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 ġot-tessuti periferali u huwa 5 000 darba aktar silettiv għal SGLT2 kontra SGLT1, it-trasportatur ewlieni responsabbli għall-assorbiment ta' glukosju fl-imsaren. SGLT2 jesprimi ruħu sew fil-kliewi, filwaqt li f'tessuti oħra jew huwa nieqes jew jinstab ftit li xejn. Huwa responsabbli, bħala t-trasportatur predominanti, għar-riassorbiment ta' glukosju mill-filtrat glomerulari lura għal ġoċ-ċirkolazzjoni. F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u ipergliċemija, ammont ogħla ta' glukosju jiġi ffiltrat u assorbit lura.

Empagliflozin itejjeb il-kontroll gliċemiku f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 billi jnaqqas l-assorbiment mill-ġdid ta' glukosju fil-kliewi. L-ammont ta' glukosju li jitneħħa mill-kliewi permezz ta' dan il-mekkaniżmu huwa dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' glukosju fid-demm u GFR. L-impediment ta' SGLT2 f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u ipergliċemija 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 immedjatament 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 ikla. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' empagliflozin huwa indipendenti mill-funzjoni taċ-ċelluli beta u r-rotta tal-insulina u dan jikkontribwixxi għal riskju baxx ta' ipogliċemija. 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 jqanqal telf kalorifiku li hu assoċjat ma telf fix-xaħam tal-ġisem u tnaqqis fil-piż tal-ġisem. Il-glukosurja osservata b'empagliflozin hi akkumpanjata b'dijuresi li tista' tikkontribwixxi għal tnaqqis sostnut u moderat fil-pressjoni tad-demm.

Empagliflozin inaqqas ukoll l-assorbiment mill-ġdid tas-sodium u jżid it-twassil tas-sodium fit-tubulu iktar distanti. Dan jista' jinfluwenza diversi funzjonijiet fiżjoloġiċi inklużi, iżda mhux ristrett għal: żieda fir-rispons tubuloglomerulari u tnaqqis tal-pressjoni intraglomerulari, tnaqqis tat-tagħbija ta' qabel kif ukoll ta' wara tal-qalb, tnaqqis tal-attività simpatetika u tnaqqis tal-istress fuq il-ħajt tal-ventriklu tax-xellug kif muri minn valuri NT-proBNP aktar baxxi li jista' jkollhom effetti ta' benefiċċju fuq l-immudellar kardijaku mill-ġdid, il-pressjonijiet ta' mili u l-funzjoni dijastolika kif ukoll jippreservaw l-istruttura u l-funzjoni tal-kliewi. Effetti oħra bħal żieda fl-ematokrit, tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pressjoni tad-demm jistgħu jikkontribwixxu aktar għall-effetti kardijaċi u renali ta' benefiċċju.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L-effikaċja gliċemika 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 plaċebo u b'mod attiv, li minnhom 9 295 ħadu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 pazjent; empagliflozin 25 mg: 5 130 pazjent). Ħames studji kellhom tul ta' trattament ta' 24 ġimgħa; estensjonijiet ta' dawk l-istudji u oħrajn kellhom fihom pazjenti esposti għal empagliflozin għal sa 102 ġimgħat.

It-trattament ta' empagliflozin bħala monoterapija u f'limkien 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-pressjoni tad-demm sistolika u dijastolika. L-għoti ta' empagliflozin 25 mg irriżulta fi proporzjon ogħla ta' pazjenti li jiksbu l-mira ta' HbA1c ta' inqas minn 7% u inqas pazjenti li jkunu jeħtieġu salvataġġ gliċemiku għal empagliflozin 10 g u plaċebo. Linja bażi ogħla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA1c. Barra minn hekk, empagliflozin bħala żieda 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 bħala monoterapija ġew evalwati fi studju double blind, ikkontrollat bi plaċebo u b'mod attiv li dam 24 ġimgħa f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel. It-trattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti ($p<0.0001$) f'HbA1c meta mqabbel ma' plaċebo (tabella 2) u tnaqqis klinikament validu fil-FBG.
F'analiżi speċifikata minn qabel ta' pazjenti (N=201) b'linja bażi ta' HbA1c ≥8.5%, it-trattament irriżulta fi tnaqqis f'HbA1c mil-linja bażi ta' -1.44 għal empagliflozin 10 mg, -1.43% għal empagliflozin 25 mg, -1.04% għal sitagliptin, u f'żieda ta' 0.01% għal plaċebo.
Fl-estensjoni ta' dan l-istudju double-blind ikkontrollata bi plaċebo, tnaqqis f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm kienu sostnuti sa Ġimgħa 76.

Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja għal empagliflozin bħala monoterapija fi studju ta' 24 ġimgħa kkontrolat bi plaċebo[a]

	Plaċebo	**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-plaċebo[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]	12.0	35.3	43.6	37.5
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-plaċebo[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-plaċebo[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 sħiħa (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 gliċemiku.

[1] Medja aġġustata għall valur ta' linja bażi

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

[3] 95% CI

[4] LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

* valur p <0.0001

Terapija ta' kombinazzjoni

Empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal metformin, sulphonylurea, pioglitazone

Empagliflozin bħala terapija aġġuntiva għal metformin, metformin u sulphonylurea, jew pioglitazone bi jew mingħajr metformin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti (p<0.0001) f'HbA1c u fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' plaċebo (Tabella 3). Barra minn hekk, irriżulta fi tnaqqis klinikament validu f'FBG, u fil-pressjoni tad-demm sistolika u dijastolika, meta mqabbel ma' plaċebo. Fl-estensjoni ta' dawn l-istudji double-bline u kkontrollata bi plaċebo, tnaqqis f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm kienu sostnuti sa Ġimgħa 76.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja fi studju ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo[a]

Terapija aġġuntiva għal metformin			
	Plaċebo	**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-plaċebo[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-plaċebo[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-plaċebo[1] (95% CI)		-4.1* (-6.2, -2.1)	-4.8* (-6.9, -2.7)
Terapija aġġuntiva għal metformin u sulphonylurea			
	Plaċebo	**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-plaċebo[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-plaċebo[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-plaċebo[1] (95% CI)		-2.7 (-4.6, -0.8)	-2.1 (-4.0, -0.2)

Terapija aġġuntiva 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 jiksbu HbA1c <7% 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' analiżi sħiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li ġiet miġjuba 'l quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-għoti ta' terapija għal salvataġġ gliċemiku.

[1] Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

[2] Mhux evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura 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 ngħataw trattament qabel

Studju ta' disinn fattorjali li dam 24 ġimgħa twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament qabel. It-trattament b'empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin (5 mg u 500 mg; 5 mg u 1 000 mg; 12.5 mg u 500 mg, u 12.5 mg u 1 000 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-riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 24 li jqabblu empagliflozin mogħti flimkien ma' metformin mal-komponenti individwali[a]

	Empagliflozin 10 mg[b]			Empagliflozin 25 mg[b]			Metformin[c]	
	+ Met 1 000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	No Met	+ Met 1 000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	Ebda Met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
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

<u>*Empagliflozin f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u linagliptin*</u>

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-ġisem meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5). Barra minn hekk, irriżulta fi tnaqqis klinikament sinifikanti f'FPG, fil-pressjoni tad-demm sistolika u f'dik dijastolika meta mqabbel ma' plaċebo.

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

Terapija aġġuntiva għal metformin u linagliptin 5 mg			
	Plaċebo[5]	**Empagliflozin[6]**	
		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 plaċebo (95% CI)		-0.79* (-1.02, -0.55)	-0.70* (-0.93, -0.46)
N	100	100	107
Pazjenti (%) li jilħqu HbA1c <7% b'HbA1c ≥7% tal-linja bażi[2]	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 plaċebo (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 plaċebo (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 inkluż 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-plaċebo kienu qed jirċievu l-plaċebo 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' plaċebo.

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

Fi studju li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin 25 mg ma' glimepiride (sa 4 mg kuljum) f'pazjenti b'kontroll gliċemiku inadegwat li qegħdin 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 ipogliċemiċi meta mqabbla ma' glimepiride (2,5% għal empagliflozin, 24,2% għal glimepiride, p<0.0001).

Tabella 6: Riżultati ta' effikaċja wara 104 ġimgħat fi studju kontrollat b'mod attiv li qabbel empagliflozin ma' glimepiride bħala 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 sħiħa (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 gliċemiku.

[b] Sa 4 mg glimepiride

[1] Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

[2] LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

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

** valur p <0.0001

<u>*Terapija aġġuntiva mal-insulina*</u>

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

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

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

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

Tabella 7: Riżultati ta' effikaċja fit-18 u 52 ġimgħa fi studju kkontrollat bi plaċebo ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali ma' dożi mogħtija diversi drabi kuljum ta' insulina bi jew mingħajr metformin

	Plaċebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) f'Ġimgħa 18			
Linja bażi (medja)	8.33	8.39	8.29
Bidla mil-linja bażi[1]	-0.50	-0.94	-1.02
Differenza mill-plaċebo[1] (97.5% CI)		-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
HbA1c (%) f'Ġimgħa 52[2]			
Linja bażi (medja)	8.25	8.40	8.37
Bidla mil-linja bażi[1]	-0.81	-1.18	-1.27
Differenza mill-plaċebo[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 bażi ta' HbA1c ≥7% f'ġimgħa 52	26.5	39.8	45.8
N	115	118	117
Doża tal-insulina (IU/jum) f'Ġimgħa 52[2]			
Linja bażi (medja)	89.94	88.57	90.38
Bidla mil-linja bażi[1]	10.16	1.33	-1.06
Differenza mill-plaċebo[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'Ġimgħa 52[2]			
Linja bażi (medja)	96.34	96.47	95.37
Bidla mil-linja bażi[1]	0.44	-1.95	-2.04
Differenza mill-plaċebo[1] (97.5% CI)		-2.39* (-3.54, -1.24)	-2.48* (-3.63, -1.33)

[1] Medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi
[2] Ġimgħa 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 plaċebo li dam 78 ġimgħa. Matul l-ewwel 18-il ġimgħa d-doża tal-insulina nżammet stabbli, imma kienet aġġustata biex jinkiseb FBG <110 mg/dl fis-60 ġimgħa ta' wara.
F'ġimgħa 18, empagliflozin ġab titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c (Tabella 8).
Fil-Ġimgħa 78, it-trattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti f'HbA1c u għajnuna għall-insulina meta mqabbel ma' plaċebo. Barra minn hekk, empagliflozin irriżulta fi tnaqqis fl-FPG, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm.

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

	Plaċebo	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-plaċebo[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-plaċebo[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-plaċebo[1] (97.5% CI)		-6.66** (-11.56, -1.77)	-5.92** (-11.00, -0.85)

*Sett ta' analiżi sħiħa (FAS - Full analysis set) - Completers fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li ġiet miġjuba 'l quddiem (LOCF) qabel l-għoti ta' terapija għal salvataġġ gliċemiku.
[1]medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi
* valur p <0.0001
** valur p <0.025

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, 52 ġimgħa b'dejta kkontollata bi plaċebo

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal terapija antidijabetika ġew evalwati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fi studju double blind ikkontrollat bi plaċebo 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' plaċebo f'Ġimgħa 24. It-titjib f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm kien sostnut għal 52 ġimgħa.

Tabella 9: Riżultati wara 24 ġimgħa fi studju kkontrolla bi plaċebo ta' empagliflozin f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 b'indeboliment tal-kliewi*

	Plaċebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**	**Plaċebo**	**Empagliflozin 25 mg**
	eGFR ≥60 sa <90 ml/min/1.73 m²			**eGFR ≥30 sa <60 ml/min/1.73 m²**	
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-plaċebo[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 ≥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-plaċebo[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-plaċebo[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-għoti ta' terapija għal salvataġġ gliċemiku.

[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 plaċebo EMPA-REG OUTCOME qabbel dożi miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg ma' plaċebo 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, plaċebo: 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'sulphonylurea. Madwar nofs il-pazjenti (52.2%) kellhom eGFR ta' 60-90 ml/min/1.73 m^2, 17.8% ta' 45-60 ml/min/1.73 m^2 u 7.7% ta' 30-45 ml/min/1.73 m^2.

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

Empagliflozin kien superjuri fil-prevenzjoni tal-punt ta' tmiem ikkombinat primarju ta' mewta kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, meta mqabbel ma' plaċebo. L-effett tat-trattament kien xprunat bi tnaqqis sinifikanti fil-mewt kardjovaskulari mingħajr ebda bidla sinifikanti f'infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali. It-tnaqqis ta' mwiet kardjovaskulari kien komparabbli għal empagliflozin 10 mg u 25 mg (Figura 1) u kkonfermat b'sopravivenza ġenerali mtejba (Tabella 10). L-effett ta' empagliflozin fuq il-punt finali primarju kombinat ta' mewta CV, MI mhux fatali, jew puplesija mhux fatali kien fil-biċċa l-kbira indipendenti mill-kontroll gliċemiku jew mill-funzjoni tal-kliewi (eGFR) u ġeneralment kien konsistenti fil-kategoriji ta' eGFR kollha sa eGFR ta' 30 ml/min/1.73 m^2 fl-istudju EMPA-REG OUTCOME.

L-effikaċja għall-prevenzjoni tal-mortalità kardjovaskulari ma ġietx stabbilita b'mod konklussiv f'pazjenti li jużaw empagliflozin flimkien ma' inibituri ta' DPP-4 jew f'pazjenti Suwed minħabba 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]

	Plaċebo	**Empagliflozin[b]**
N	2 333	4 687
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. plaċebo (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. plaċebo (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. plaċebo (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. plaċebo (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. plaċebo (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. plaċebo (95% CI)		0.84 (0.60, 1.16)

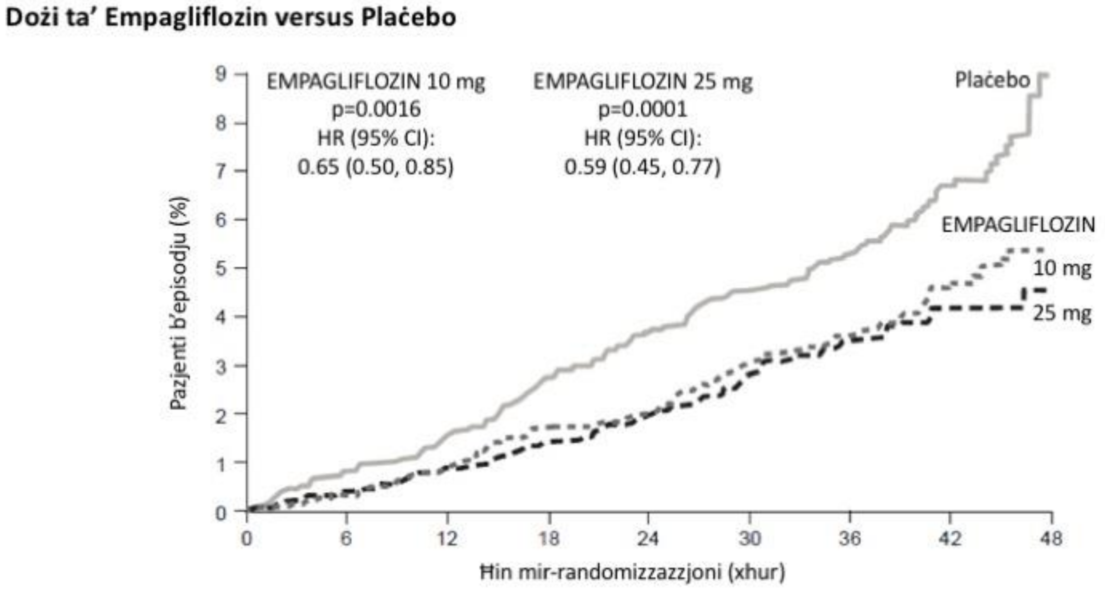
CV = kardjovaskulari, MI = infart mijokardijaku

[a] Sett trattat (TS), jiġifieri pazjenti li rċievew għallinqas doża waħda tal-mediċina tal-istudju

[b] Dożi miġburin ta' empagliflozin 10 mg u 25 mg

* Minħabba li d-data mill-prova ġiet inkluża f'analiżi interim, applika intervall ta' fiduċja ta' 95.02% b'żewġ naħat, li jikkorrespondi għal valur-p ta' inqas minn 0.0498 għal sinifikat.

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



Nru f'Riskju									
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
Plaċebo	2,333	2,303	2,280	2,243	2,012	1,503	1,281	825	177

Insuffiċjenza tal-qalb li teħtieġ dħul l-isptar
Fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin naqqas ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb li teħtieġ dħul l-isptar meta mqabbel ma' plaċebo (empagliflozin 2.7%; plaċebo 4.1 %; HR 0.65, CI ta' 95% 0.50, 0.85).

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

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

Glukosju fil-plażma fi stat sajjem
F'erba' studji bil-plaċebo bħala kontroll, it-trattament b'empagliflozin bħala monoterapija jew terapija addizzjonali għal ma' metformin, pioglitazone, jew metformin flimkien ma' sulphonylurea 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-plaċebo (7.4 mg/dl [0.41 mmol/l]). Dan l-effett kien osservat wara 24 ġimgħa u mantenut għal 76 ġimgħa.

Glukosju sagħtejn wara ikla
It-trattament b'empagliflоin bħala 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 ġimgħa (terapija addizzjonali għal metformin: plaċebo +5.9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46.0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44.6 mg mg/dl, terapija addizzjonali għal metformin u sulphonylurea: plaċebo -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'analiżi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 3 studji ta' tliet fażijiet, it-trattament b'empagliflozin 25 mg open-label f'pazjenti b'ipergliċemija severa (N=184, linja bażi medja ta' HbA1c 11.15%)

irriżulta fi tnaqqis klinikament validu f'HbA1c mil-linja bażi ta' 3.27% fil-ġimgħa 24; ebda gruppi ta' plaċebo jew empagliflozin 10 mg ma kienu inklużi f'dawn l-istudji.

Piż tal-ġisem
F'analiżi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 4 studji kkontrollati bi plaċebo, it-trattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis fil-piż tal-ġisem (-0.24 kg għal plaċebo, -2.04 kg għal empagliflozin 10 mg u -2.26 kg għal empagliflozin 25 mg) f'ġimgħa 24 li kienet miżmuma sa ġimgħa 52 (-0.16 kg għal plaċebo, -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 plaċebo għal perijodu ta' 12-il ġimgħa f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm għolja fuq antidijabetiku differenti u sa 2 terapiji li jaġixxu kontra l-pressjoni għolja. Trattament b'empagliflozin darba kuljum irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti f'HbA1c, u l-pressjoni tad-demm sistolika u dijastolika medja fuq 24 siegħa kif stabbilit b'monitoraġġ ambulatorju tal-pressjoni tad-demm (Tabella 11). Trattament b'empagliflozin ipprovda tnaqqis f'SBT u DBT waqt li l-pazjent kien bilqiegħda.

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

	Plaċebo	**Jardiance**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA1c (%) f'Ġimgħa12[1]			
Linja bażi (medja)	7.90	7.87	7.92
Bidla mil-linja bażi[2]	0.03	-0.59	-0.62
Differenza mill-plaċebo[2] (95% CI)		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
SBP fuq 24 siegħa f'Ġimgħa12[3]			
Linja bażi (medja)	131.72	131.34	131.18
Bidla mil-linja bażi[4]	0.48	-2.95	-3.68
Differenza mill-plaċebo[4] (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
DBP fuq 24 siegħa f'Ġimgħa12[3]			
Linja bażi (medja)	75.16	75.13	74.64
Bidla mil-linja bażi[5]	0.32	-1.04	-1.40
Differenza mill-plaċebo[5] (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

[a] Sett ta' analiżi sħiħa (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-reġjun 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-reġjun 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-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja
* valur p <0.0001
** valur p <0.001

F'analiżi speċifikata minn qabel fejn inġabru r-riżultati ta' 4 studji bi plaċebo bħala kontroll, it-trattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm (empagliflozin 10 mg: -3.9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4.3 mmHg) meta mqabbel ma' plaċebo (-0.5 mmHg) u fil-pressjoni dijastolika tad-demm (empagloflozin 10 mg: -1.8 mmHg; empagliflozin

25 mmHg: -2.0 mmHg) meta mqabbel ma' plaċebo (-0.5 mmHg) f'ġimgħa 24 li kienu matenuti sa ġimgħa 52.

Insuffiċjenza tal-qalb

Empagliflozin f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb u b'porzjon ta' demm ippumpjat 'il barra mill-qalb imnaqqas

Twettaq studju randomised, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo (EMPEROR-Reduced) fuq 3 730 pazjent b'insuffiċjenza kronika tal-qalb (New York Heart Association [NYHA] II-IV) u b'porzjon ta' demm ippumpjat 'il barra mill-qalb imnaqqas (LVEF [*left ventricular ejection fraction*] ≤40%) biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin 10 mg darba kuljum meta jiġi miżjud mat-terapija ta' kura standard għall-insuffiċjenza tal-qalb. Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel avveniment aġġudikat jew ta' mewt kardjovaskulari (CV, *cardiovascular*) jew dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb (HHF, *hospitalisation for heart failure*). L-okkorrenza ta' HHF (l-ewwel u rikorrenti) aġġudikat u l-inklinazzjoni tal-bidla tal-eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ mil-linja bażi ġew inklużi fl-ittestjar ta' konferma. It-terapija għall-Insuffiċjenza tal-Qalb fil-linja bażi kienet tinkludi inibituri ta' ACE/imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin/inibitur tar-riċetturi ta' angiotensin u ta' neprilysin (88.3%), imblokkaturi tar-riċetturi beta (94.7%), antagonisti tar-riċetturi tal-mineralokortikojdi (71.3%) u dijuretiċi (95.0%).

Total ta' 1 863 pazjent ġew randomised għal empagliflozin 10 mg (plaċebo: 1 867) u segwiti għal medjan ta' 15.7 xhur. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti minn 76.1% irġiel u 23.9% nisa b'età medja ta' 66.8 snin (medda: 25-94 sena), 26.8% kellhom 75 sena jew aktar. 70.5% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Bojod, 18.0% Asjatiċi u 6.9% Suwed/Amerikani Afrikani. Fir-randomisation, 75.1% tal-pazjenti kienu NYHA klassi II, 24.4% kienu klassi III u 0.5% kienu klassi IV. L-LVEF medju kien ta' 27.5%. Fil-linja bażi, l-eGFR medja kienet ta' 62.0 ml/min/1.73 m^2 u l-proporzjon medjan tal-albumina fl-awrina meta mqabbel mal-krejatinina (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*) kien ta' 22 mg/g. Madwar nofs il-pazjenti (51.7%) kellhom eGFR ta' ≥60 ml/min/1.73 m^2, 24.1% ta' 45 sa <60 ml/min/1.73 m^2, 18.6% ta' 30 sa <45 ml/min/1.73 m^2 u 5.3% 20 sa <30 ml/min/1.73 m^2.

Empagliflozin kien superjuri fit-tnaqqis tar-riskju tal-punt finali primarju kompost ta' mewt kardjovaskulari jew dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' plaċebo. Barra minn hekk, empagliflozin naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' okkorrenza ta' HHF (l-ewwel u rikorrenti), u naqqas b'mod sinifikanti r-rata ta' tnaqqis tal-eGFR (Tabella 12; Figura 2).

Tabella 12: Effett tat-trattament għall-punt finali primarju kompost, il-komponenti tiegħu u ż-żewġ punti finali sekondarji ewlenin inklużi fl-ittestjar konfermatorju speċifikat minn qabel

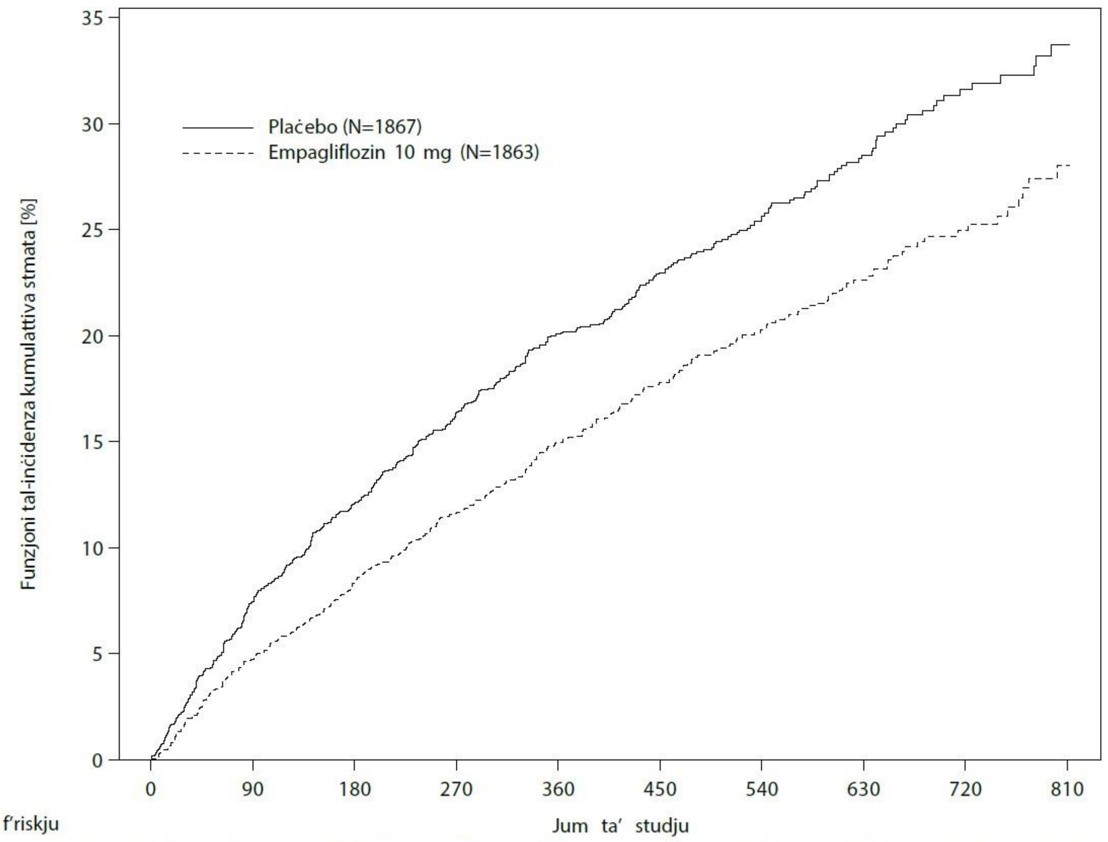
	Plaċebo	Empagliflozin 10 mg
N	1 867	1 863
Żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew HHF, N (%)	462 (24.7)	361 (19.4)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.75 (0.65, 0.86)
Valur p għas-superjorità		<0.0001
Mewt CV, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.92 (0.75, 1.12)
HHF (l-ewwel okkorrenza), N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.69 (0.59, 0.81)
HHF (l-ewwel u rikorrenti), N ta' avvenimenti	553	388
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.70 (0.58, 0.85)
Valur p		0.0003
Inklinazzjoni tal-eGFR (CKD-EPI)cr, Rata ta' tnaqqis (ml/min/1.73m^2/sena)**	-2.28	-0.55
Differenza fit-trattament vs. plaċebo (CI ta' 95%)		1.73 (1.10, 2.37)
Valur p		< 0.0001

CV = *cardiovascular* (kardjovaskulari), HHF = *hospitalisation for heart failure* (dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb), eGFR = *Estimated glomerular filtration rate* (Rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari), CKD EPI = *Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation* (Ekwazzjoni ta' kollaborazzjoni tal-epidemjoloġija ta' marda kronika tal-kliewi)

* Avvenimenti ta' mewt CV u HHF ġew aġġudikati minn kumitat indipendenti ta' avvenimenti kliniċi u analizzati abbażi tal-grupp randomised.

**L-inklinazzjoni tal-eGFR ġiet analizzata abbażi tal-grupp ittrattat. L-interċettazzjoni hija -0.95 ml/min/1.73 m^2 għall-plaċebo u -3.02 ml/min/1.73 m^2 għal empagliflozin. L-interċettazzjoni tirrappreżenta l-effett akut fuq l-eGFR filwaqt li l-inklinazzjoni tirrappreżenta l-effett fit-tul.

Figura 2 Żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew HHF aġġudikati



Pazjenti f'riskju										
Plaċebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin 10 mg	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Ir-riżultati tal-punt finali primarju kompost ġeneralment kienu konsistenti ma' proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) ta' inqas minn 1 fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, inklużi pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, b'dijabete mellitus tat-tip 2 jew mingħajrha u b'indeboliment tal-kliewi jew mingħajrhu (sa eGFR ta' 20 ml/min/1.73 m^2).

<u>*Empagliflozin f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb u b'porzjon ta' demm ippumpjat 'il barra mill-qalb ippreservat*</u>

Twettaq studju randomised, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo (EMPEROR-Preserved) fuq 5 988 pazjent b'insuffiċjenza kronika tal-qalb (NYHA II-IV) u b'porzjon ta' demm ippumpjat 'il barra mill-qalb ippreservat (LVEF [*left ventricular ejection fraction*] >40%) biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin 10 mg darba kuljum meta jiġi miżjud mat-terapija ta' kura standard. Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel avveniment aġġudikat jew ta' mewt kardjovaskulari (CV, *cardiovascular*) jew dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb (HHF, *hospitalisation for heart failure*). L-okkorrenza ta' HHF (l-ewwel u rikorrenti) aġġudikat, u l-inklinazzjoni tal-bidla tal-eGFR (CKD-EPI)cr mil-linja bażi ġew inklużi fl-ittestjar ta' konferma. It-terapija fil-linja bażi kienet tinkludi inibituri ta' ACE/imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin/inibitur tar-riċetturi ta' angiotensin u ta' neprilysin (80.7%), imblokkaturi tar-riċetturi beta (86.3%), antagonisti tar-riċetturi tal-mineralokortikojdi (37.5%) u dijuretiċi (86.2%).

Total ta' 2 997 pazjent ġew randomised għal empagliflozin 10 mg (plaċebo: 2 991) u segwiti għal medjan ta' 26.2 xhur. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti minn 55.3% irġiel u 44.7% nisa b'età medja ta' 71.9 snin (medda: 22-100 sena), 43.0% kellhom 75 sena jew aktar. 75.9% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Bojod, 13.8% Asjatiċi u 4.3% Suwed/Amerikani Afrikani. Fir-randomisation, 81.5% tal-pazjenti kienu NYHA klassi II, 18.1% kienu klassi III u 0.3% kienu klassi IV. Il-popolazzjoni tal-istudju EMPEROR-Preserved inkludiet pazjenti b'LVEF ta' <50% (33.1%), b'LVEF ta' 50 sa <60% (34.4%) u LVEF ta' ≥60% (32.5%). Fil-linja bażi, l-eGFR medja kienet ta' 60.6 ml/min/1.73 m^2 u l-proporzjon medjan tal-albumina fl-awrina meta mqabbel mal-

krejatinina (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*) kien ta' 21 mg/g. Madwar nofs il-pazjenti (50.1%) kellhom eGFR ta' ≥60 ml/min/1.73 m^2, 26.1% ta' 45 sa <60 ml/min/1.73 m^2, 18.6% ta' 30 sa <45 ml/min/1.73 m^2 u 4.9% 20 sa <30 ml/min/1.73 m^2.

Empagliflozin kien superjuri fit-tnaqqis tar-riskju tal-punt finali primarju kompost ta' mewt kardjovaskulari jew dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' plaċebo. Barra minn hekk, empagliflozin naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' okkorrenza ta' HHF (l-ewwel u rikorrenti), u naqqas b'mod sinifikanti r-rata ta' tnaqqis tal-eGFR (Tabella 13; Figura 3).

Tabella 13: Effett tat-trattament għall-punt finali primarju kompost, il-komponenti tiegħu u ż-żewġ punti finali sekondarji ewlenin inklużi fl-ittestjar konfermatorju speċifikat minn qabel

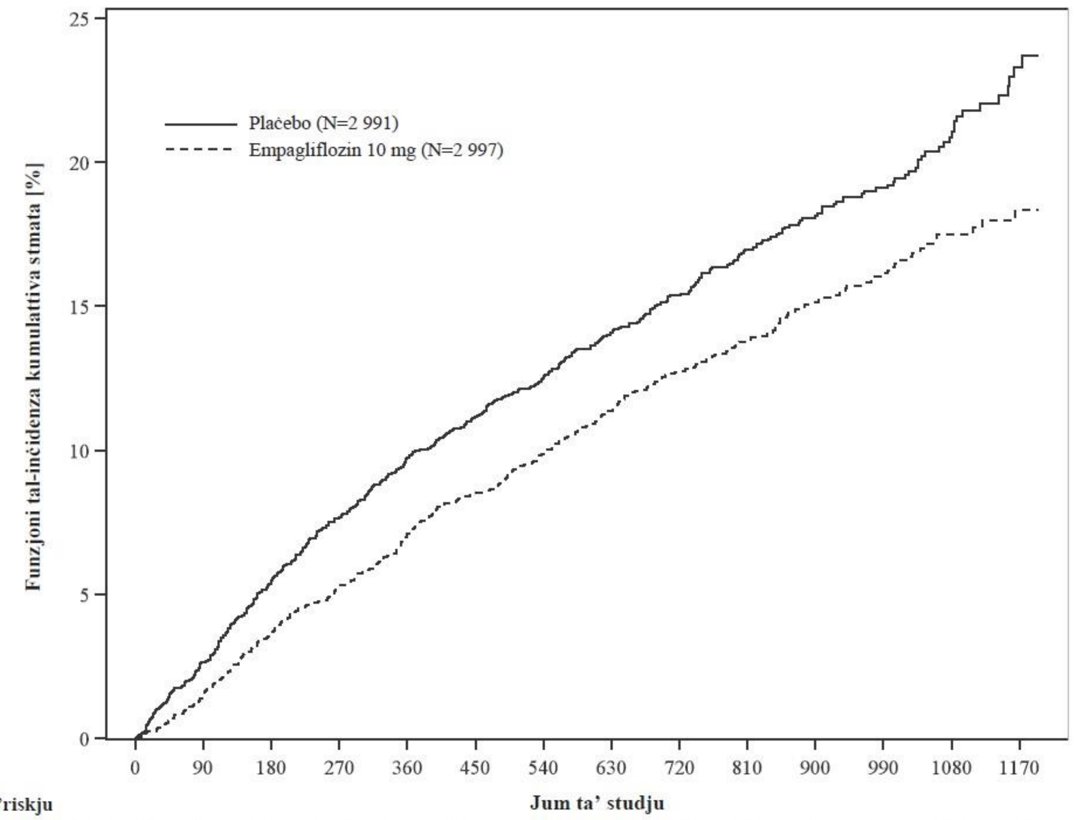
	Plaċebo	Empagliflozin 10 mg
N	2 991	2 997
Żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew HHF, N (%)	511 (17.1)	415 (13.8)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.79 (0.69, 0.90)
Valur p għas-superjorità		0.0003
Mewt CV, N (%)	244 (8.2)	219 (7.3)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.91 (0.76, 1.09)
HHF (l-ewwel okkorrenza), N (%)	352 (11.8)	259 (8.6)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.71 (0.60, 0.83)
HHF (l-ewwel u rikorrenti), N ta' avvenimenti	541	407
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.73 (0.61, 0.88)
Valur p		0.0009
Inklinazzjoni tal-eGFR (CKD-EPI)cr, Rata ta' tnaqqis (ml/min/1.73m²/sena)**	-2.62	-1.25
Differenza fit-trattament vs. plaċebo (CI ta' 95%)		1.36 (1.06, 1.66)
Valur p		< 0.0001

CV = *cardiovascular* (kardjovaskulari), HHF = *hospitalisation for heart failure* (dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb), eGFR = *Estimated glomerular filtration rate* (Rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari), CKD EPI = *Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation* (Ekwazzjoni ta' kollaborazzjoni tal-epidemjoloġija ta' marda kronika tal-kliewi)

* Avvenimenti ta' mewt CV u HHF ġew aġġudikati minn kumitat indipendenti ta' avvenimenti kliniċi u analizzati abbażi tal-grupp randomised.

**L-inklinazzjoni tal-eGFR ġiet analizzata abbażi tal-grupp ittrattat. L-interċettazzjoni hija -0.18 ml/min/1.73 m^2 għall-plaċebo u -3.02 ml/min/1.73 m^2 għal empagliflozin. L-interċettazzjoni tirrappreżenta l-effett akut fuq l-eGFR filwaqt li l-inklinazzjoni tirrappreżenta l-effett fit-tul.

Figura 3 Żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew HHF aġġudikati



Pazjenti f'riskju														
Plaċebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400	187
Empagliflozin 10 mg	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402	192

Ir-riżultati tal-punt finali primarju kompost kienu konsistenti f'kull wieħed mis-sottogruppi speċifikati minn qabel ikkategorizzati skont eż., LVEF, l-istat tad-dijabete jew il-funzjoni tal-kliewi (sa eGFR ta' 20 ml/min/1.73 m^2).

Marda kronika tal-kliewi

Studju randomised, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo ta' empagliflozin 10 mg darba kuljum (EMPA-KIDNEY) twettaq fuq 6 609 pazjenti b'marda kronika tal-kliewi (eGFR ⩾20 - <45 mL/min/1.73 m^2; jew eGFR ⩾45 - <90 mL/min/1.73 m^2 bi proporzjon ta' albumina fl-awrina għall-krejatinina (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*) ⩾200 mg/g) biex jiġu evalwati r-riżultati kardjo-renali bħala żieda mat-terapija ta' standard ta' kura. Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel okkorrenza tal-progressjoni tal-marda tal-kliewi (tnaqqis sostnut fl-eGFR ta' ⩾40% mir-randomisation, eGFR sostnut <10 mL/min/1.73 m², marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, jew mewt tal-kliewi) jew mewt CV. L-ewwel okkorrenza ta' dħul fl-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb jew mewt CV, dħul l-isptar minħabba kwalunkwe kawża (l-ewwel u rikorrenti), u mortalità kkawżata minn kwalunkwe kawża ġew inklużi fl-ittestjar konfermatorju. It-terapija fil-linja bażi kienet tinkludi użu xieraq ta' inibitur ta' RAS (85.2% inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċettur ta' angiotensin).

Total ta' 3 304 pazjenti ġew randomised għal empagliflozin 10 mg (plaċebo: 3 305) u kienu segwiti għal medjan ta' 24.3 xhur. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti minn 66.8% irġiel u 33.2% nisa b'età medja ta' 63.3 snin (medda: 18-94 sena), 23.0% kellhom 75 sena jew aktar. 58.4% tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Bojod, 36.2% Ażjatiċi u 4.0% Suwed/Amerikani Afrikani.

Fil-linja bażi, l-eGFR medja kienet ta' 37.3 mL/min/1.73 m^2, 21.2% tal-pazjenti kellhom eGFR ta' ⩾ 45 mL/min/1.73 m^2, 44.3% ta' 30 sa <45 mL/min/1.73 m^2 u 34.5% ta' <30 mL/min/1.73 m^2 inklużi 254 pazjent b'eGFR ta' <20 mL/min /1.73 m^2. L-UACR medjan kien ta' 329 mg/g, 20.1% tal-pazjenti

kellhom UACR ta' <30 mg/g, 28.2% kellhom UACR ta' 30 sa ≤300 mg/g u 51.7% kellhom UACR ta' >300 mg/g; 41.1% tal-pazjenti kellhom UACR ta' <200 mg/g. Kawżi primarji ta' CKD kienu nefropatija dijabetika/marda dijabetika tal-kliewi (31%), marda glomerulari (25%), mard ta' pressjoni għolja/renovaskulari (22%) u oħrajn/mhux magħrufa (22%).

Empagliflozin kien superjuri biex inaqqas ir-riskju tal-punt finali primarju kompost ta' progressjoni tal-marda tal-kliewi jew mewt CV meta mqabbel mal-plaċebo (ara Tabella 14). Barra minn hekk, empagliflozin naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' dħul l-isptar minħabba kwalunkwe kawża (l-ewwel u rikorrenti).

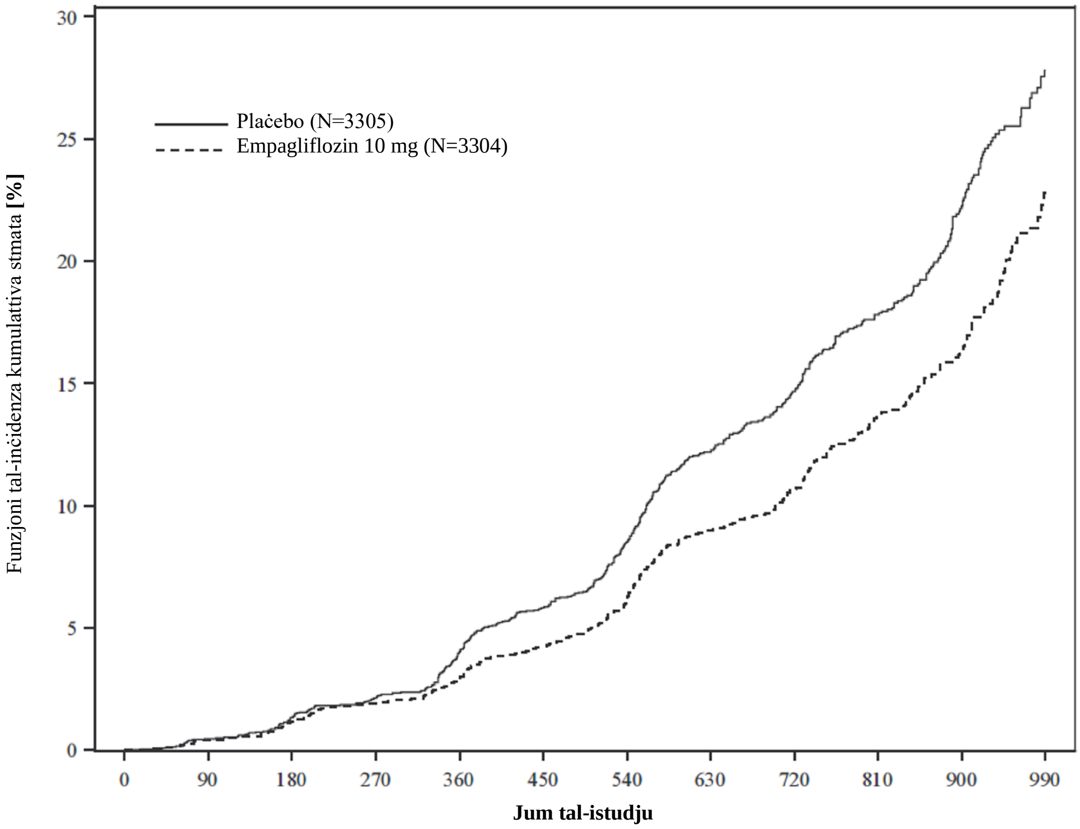
Tabella 14: Effett tat-trattament għall-punt finali primarju kompost u l-punti finali sekondarji ewlenin inklużi fl-ittestjar konfermatorju speċifikat minn qabel u l-komponenti tiegħu

	Plaċebo	**Empagliflozin 10 mg**
N	3 305	3 304
Żmien sal-ewwel okkorrenza ta' progressjoni tal-marda tal-kliewi (tnaqqis sostnut fl-eGFR ta' ≥40% mir-randomisation, eGFR sostnut ta' <10 mL/min/1.73 m², marda tal-kliewi fl-aħħar stadju* (ESKD, *end-stage kidney disease*), jew mewt tal-kliewi) jew mewt CV, N (%)	558 (16.9)	432 (13.1)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 99.83%)		0.72 (0.59, 0.89)
Valur p għas-superjorità		<0.0001
Tnaqqis sostnut fl-eGFR ta' ≥40% mir-randomisation, N (%)	474 (14.3)	359 (10.9)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)		0.70 (0.61, 0.81)
Valur p		<0.0001
ESKD*jew eGFR sostnut ta' <10 mL/min/1.73 m², N (%)	221 (6.7)	157 (4.8)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)		0.69 (0.56, 0.84)
Valur p		0.0003
Mewt tal-kliewi, N (%)**	4 (0.1)	4 (0.1)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)		
Valur p		
Mewt CV, N (%)	69 (2.1)	59 (1.8)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)		0.84 (0.60, 1.19)
Valur p		0.3366
ESKD jew Mewt CV, N (%)[#]	217 (6.6)	163 (4.9)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)		0.73 (0.59, 0.89)
Valur p		0.0023
Okkorrenza ta' dħul l-isptar minħabba kwalunkwe kawża (l-ewwel u rikorrenti), N ta' avvenimenti	1 895	1 611
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 99.03%)		0.86 (0.75, 0.98)

Valur p		0.0025

CV = *cardiovascular* (kardjovaskulari), HHF = *hospitalisation for heart failure* (dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb), eGFR = *Estimated glomerular filtration rate* (Rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari)
* Marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESKD, *end-stage kidney disease*) hija definita bħala l-bidu ta' dijalisi ta' manteniment jew meta wieħed jirċievi trapjant tal-kliewi.
** Kien hemm ftit wisq avvenimenti ta' mewt tal-kliewi biex jiġi kkalkulat proporzjon ta' periklu affidabbli.
# Definit minn qabel bħala wieħed miż-żewġ kriterji ta' twaqqif fl-analiżi interim ippjanata minn qabel.

Figura 4 Żmien sal-ewwel avveniment ta' progressjoni tal-marda tal-kliewi jew mewt CV aġġudikat, funzjoni tal-inċidenza kumulattiva stmata



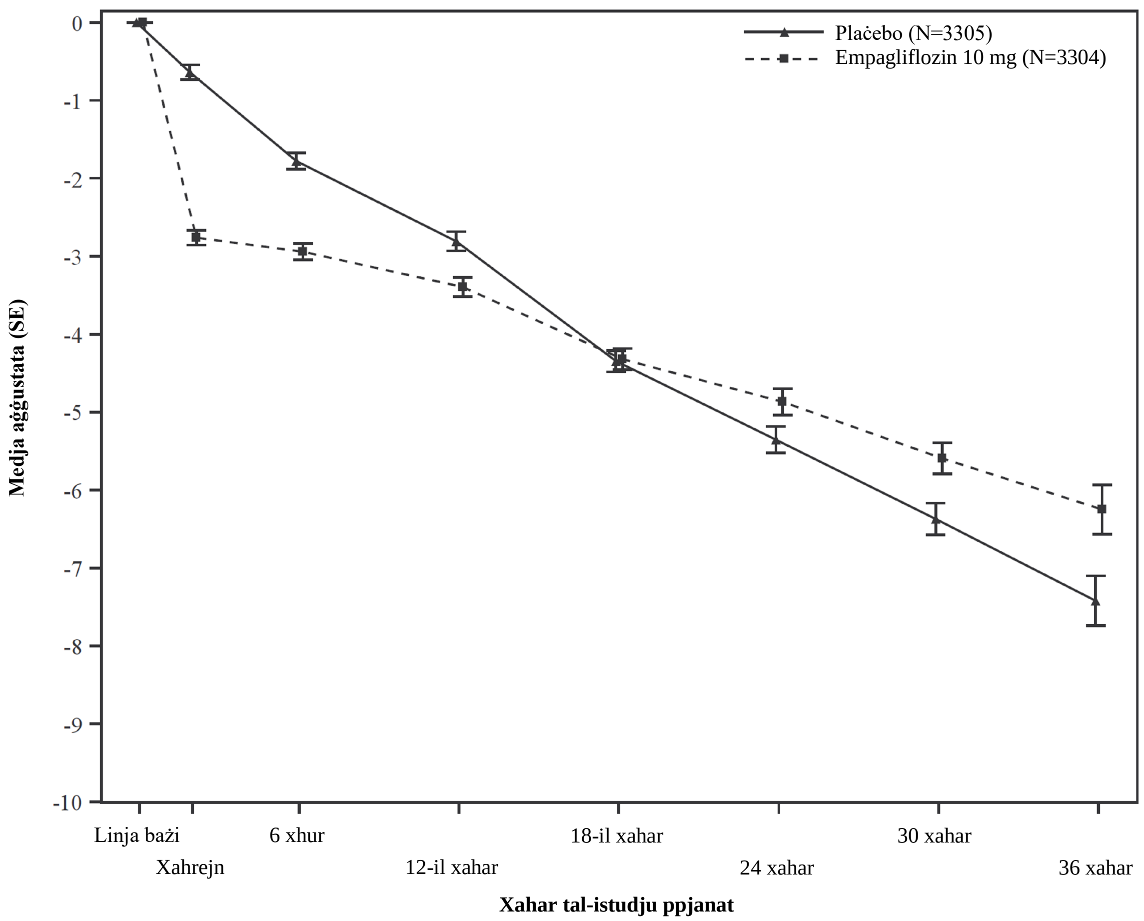
Pazjenti f'riskju

Plaċebo	3305	3290	3256	3220	3146	2885	2361	1804	1562	1203	681	283
Empagliflozin 10 mg	3304	3289	3256	3220	3176	2926	2398	1851	1610	1255	726	295

Ir-riżultati tal-punt finali primarju kompost ġeneralment kienu konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel, inklużi l-kategoriji tal-eGFR, il-kawża sottostanti tal-marda tal-kliewi, l-istat tad-dijabete, jew l-użu fl-isfond ta' inibituri ta' RAS. Il-benefiċċji tat-trattament kienu evidenti b'mod aktar ċar f'pazjenti b'livelli ogħla ta' albuminurja.

Matul it-trattament, it-tnaqqis tal-eGFR maż-żmien kien aktar bil-mod fil-grupp ta' empagliflozin meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (Figura 5). Empagliflozin naqqas ir-rata annwali tat-tnaqqis tal-eGFR meta mqabbel mal-plaċebo b'1.37 mL/min/1.73 m^2/sena (CI ta' 95% 1.16, 1.59), abbażi ta' analiżi speċifikata minn qabel tal-kejl kollu tal-eGFR meħud miż-żjara ta' xahrejn saż-żjara ta' segwitu finali. Pazjenti ttrattati b'empagliflozin esperjenzaw tnaqqis inizjali fl-eGFR li reġgħet lura lejn il-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament kif muri f'diversi studji ta' empagliflozin, li jsostni li l-bidliet emodinamiċi għandhom rwol fl-effetti akuti ta' empagliflozin fuq l-eGFR.

Figura 5 Bidla fl-eGFR maż-żmien*



*Riżultati tal-eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2) MMRM maż-żmien – grupp randomised.

Popolazzjoni pedjatrika

Dijabete mellitus tat-tip 2

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' empagliflozin (10 mg b'żieda possibbli fid-doża għal 25 mg) u linagliptin (5 mg) darba kuljum ġew studjati fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 fi studju kkontrollat bil-plaċebo (DINAMO) fuq medda ta' 26 ġimgħa, b'perjodu ta' estensjoni tas-sigurtà għal perjodu sa 52 ġimgħa. Terapiji fl-isfond bħala żieda mad-dieta u l-eżerċizzju kienu jinkludu metformin (51%), kombinazzjoni ta' metformin u insulina (40.1%), insulina (3.2%), jew xejn (5.7%).

Il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c f'ġimgħa 26 bejn empagliflozin (N=52) u plaċebo (N=53) ta' -0.84% kienet klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti (CI ta' 95% -1.50, -0.19; p=0.0116). Barra minn hekk, trattament b'empagliflozin kontra plaċebo wassal għal bidla medja aġġustata klinikament sinifikanti fl-FPG ta' -35.2 mg/dl (CI ta' 95% -58.6, -11.7) [-1.95 mmol/l (-3.25, -0.65)].

Insuffiċjenza tal-qalb u marda kronika tal-kliewi

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Jardiance f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-insuffiċjenza tal-qalb u fit-trattament ta' marda kronika tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin kienu kkaratterizzati b'mod estensiv f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2. Wara l-għoti mill-ħalq, empagliflozin ġie assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma f'medjan ta' t_{max} li seħħew 1.5 sigħat wara d-doża. Minn hemm 'il quddiem, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma naqsu f'manjiera bifażika b'fażi rapida ta' distribuzzjoni u fażi terminali relattivament bil-mod. Il-plażma fl-istat fiss medju AUC u C_{max} kienu ta' 1 870 nmol/l u 259 nmol/l b'empagliflozin 10 mg u 4 740 nmol.h/l u 687 nmol/l b'empagliflozin 25 mg li jingħata darba kuljum. L-esponiment sistemiku ta' empagliflozin żdied f'manjiera proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetiċi ta' doża waħda u tal-istat fiss ta' empagliflozin kienu simili li jissuġerixxi farmakokinetiċi lineari fir-rigward tal-ħin. Ma kienx hemm differenzi klinikamenti rilevanti fil-farmakokinetiċi ta' empagliflozin bejn voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

L-għoti ta' empagliflozin 25 mg wara teħid ta' ikla b'ħafna xaħam u ħafna kaloriji rriżulta f'esponiment ftit aktar baxx; l-AUC naqas b'madwar 16% u C_{max} b'madwar 37% meta mqabbel mal-kondizzjoni tas-sawm. L-effett osservat tal-ikel fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin ma kienx ikkonsidrat 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-għoti ta' soluzzjoni orali ta' [^{14}C]-empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, it-tqassim ta' ċelluli ħomor tad-demm kien madwar 37% u t-twaħħil mal-proteini fil-plażma kien ta' 86%.

Bijotrasformazzjoni

Ma ġewx osservati metaboliti prinċipali ta' empagliflozin fil-plażma tal-bniedem u l-aktar metaboliti abundanti kienu tliet konjugati ta' glucuronide (2-, 3-, u 6-O glucorinide). L-esponiment sistemiku ta' kull metabolit kien inqas minn 10% tal-materjal kollu marbut mal-mediċina. Dejta *in vitro* tissuġerixxi li r-rotta prinċipali ta' metaboliżmu 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/siegħa. 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-ħames doża. B'mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plażma, ġiet osservata fl-istadju fiss. Wara l-għoti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [^{14}C] empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, madwar 96% tar-radjuattività marbuta mal-mediċina ġiet eliminata fl-ippurgar (41%) jew fl-awrina (54%). Il-maġġoranza ta' radjoattività marbuta mal-mediċina rkuprata mill-ippurgar kienet tal-mediċina oriġinali li ma nbidlietx u madwar nofs ir-radjoattività marbuta mal-mediċina li ġiet eliminata mill-urina kienet tal-mediċina oriġinali mhux mibdula.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever (eGFR <30 - <90 ml/min/1.73 m^2) u pazjenti b'falliment tal-kliewi/mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESKD - End Stage Kidney 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/ESKD meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Livelli għolja ta' empagliflozin fil-plażma kienu madwar 20% ogħla

f'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tneħħija apparenti ta' empagliflozin meħud mill-ħalq naqset bi tnaqqis f'eGFR li wassal għal żieda fl-esponiment tal-mediċina.

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

Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI)
L-indiċi tal-piż tal-ġisem ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' empagliflozin abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. F'din l-analiżi,l-AUC kien stmat li kien 5.82%, 10.4% u 17.3% inqas f'individwi b'BMI ta' 30, 35 u 45 kg/m^2, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'indiċi tal-piz tal-ġisem ta' 25 kg/m^2.

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% ogħla f'persuni mill-Ażja b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m^2, meta mqabbla ma' individwi mhux Ażjatiċi b'indiċi tal-piż tal-ġisem ta' 25 kg/m^2.

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

Popolazzjoni pedjatrika
Studju pedjatriku ta' Fażi 1 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' empagliflozin (5 mg, 10 mg u 25 mg) fi tfal u adolexxenti b'età ta' $\geq$10 snin sa <18-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f'individwi adulti.

Studju pedjatriku ta' Fażi 3 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika (bidla fl-HbA1c mil-linja bażi) ta' empagliflozin 10 mg b'żieda possibbli fid-doża għal 25 mg fi tfal u adolexxenti b'età ta' 10 snin sa 17-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-relazzjoni osservata bejn l-esponiment u r-rispons kienet b'mod globali komparabbli fl-adulti u fit-tfal u l-adolexxenti. L-għoti orali ta' empagliflozin wassal għal esponiment fil-medda osservata f'pazjenti adulti.
Il-konċentrazzjonijiet minimi ġeometriċi medji u l-konċentrazzjonijiet ġeometriċi medji osservati 1.5 sigħat wara l-għoti fi stat fiss kienu ta' 26.6 nmol/l u 308 nmol/l b'empagliflozin 10 mg darba kuljum u 67.0 nmol/l u 525 nmol/l b'empagliflozin 25 mg darba kuljum.

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

Tagħrif mhux kliniku bbażat 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-tossiċità li damu sejrin għal żmien twil f'annimali gerriema u klieb, sinjali ta' tossiċità kienu osservati meta dawn ġew esposti għal doża ta' emagliflozin li kienet aktar minn jew ekwivalenti għal 10 darbiet id-doża klinika. Il-maġġoranza tat-tossiċita 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, deidrazzjoni, 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-kliewi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta'

farmakoloġija esaġerata fuq il-kliewi li ġiet osservata f'xi speċi kienet tinkludi twessigħ 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-karċinoġeniċità, empagliflozin ma żiedx l-inċidenza ta' tumuri f'firien nisa sal-ogħla doża ta' 700 mg/kg/jum, li jikkorispondi għal madwar 72 darba l-esponiment AUC massimu kliniku t'empagliflozin. F'firien irġiel, ġrieħi proliferattivi vaskulari beninni marbuta mat-trattament (emanġjomas) tal-għenqud limfatiku mesenteriku kienu osservati fl-ogħla dożi, imma mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorispondi għal madwar 26 darba l-esponimet kliniku massimu ta' empagliflozin. Inċidenza ogħla ta' tumuri fiċ-ċelluli interstizjali fit-testikoli kienet osservata fil-firien f'doża ta' 300 mg/kg/jum u iżjed, iżda mhux f'doża ta' 100 mg/kg/jum li tikkorrispondi għal madwar 18-il darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Dawn it-tumuri kienu komuni għal firien u x'aktarx mhux probabbli li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Empagliflozin ma żiedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden nisa sa dożi ta' 1 000 mg/kg/jum, li jikkorrispondi għal madwar 62 darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Empagliflozin induċa tumuri tal-kliewi fi ġrieden irġiel f'doża ta' 1 000 mg/kg/jum, imma mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorispondi 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 dożi terapewtiċi. Empagliflozin li ngħata waqt il-perijodu ta' organoġenesi ma kienx teratoġeniku. F'dożi tossiċi għall-omm biss, empagliflozin ikkaġuna wkoll għadam tar-riġlejn jew dirgħajn mgħawġa 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-friegħ 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 ħafifa fil-friegħ 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 mediċina ta’ 13-il- ġimgħa.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta’ eċċipjenti

<u>Qalba tal-pillola</u>

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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji 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 ieħor

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Frar 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Il-Greċja

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA 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 JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jardiance 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folji (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jardiance 10 mg pilloli
empagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA 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 JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jardiance 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folji (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jardiance 25 mg pilloli
empagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex 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 tieħu Jardiance
3. Kif għandek tieħu Jardiance
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Jardiance
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Jardiance u għalxiex jintuża

X'inhu Jardiance
Jardiance fih is-sustanza attiva empagliflozin.

Jardiance huwa membru ta' grupp ta' mediċini msejħa inibituri tal-kotrasportatur 2 tas-sodju-glukożju (SGLT2).

Għalxiex jintuża Jardiance

Dijabete mellitus tat-tip 2
- Jardiance jintuża biex jittratta dijabete ta' tip 2 f'adulti u tfal b'età ta' 10 snin jew 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.

Jardiance jaħdem billi jimblokka l-proteina SGLT2 fil-kliewi. Dan jikkawża li z-zokkor fid-demm (glucose) jiġi mneħħi fl-awrina tiegħek. B'hekk, Jardiance inaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek.

Din il-mediċina tista' tgħin ukoll biex tipprevjeni mard tal-qalb f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2.

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

Insuffiċjenza tal-qalb
- Jardiance jintuża biex jittratta insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti adulti b'sintomi kkawżati minn funzjoni tal-qalb indebolita.

Marda kronika tal-kliewi
- Jardiance jintuża biex jittratta marda kronika tal-kliewi f'pazjenti adulti.

X'inhi 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-livel ta' zokkor fid-demm tiegħek, u ġismek mhux kapaċi juża l-insulina b'mod effettiv. Dan jirriżulta f'livelli għolja ta' glukosju fid-demm tiegħek li jista' jwassal għal problemi mediċi bħal problemi marbuta mal-qalb, mard tal-kliewi, tagħma, u ċirkolazzjoni batuta b'dirgħajk u riġlejk.

X'inhi insuffiċjenza tal-qalb?
Insuffiċjenza tal-qalb iseħħ meta l-qalb tkun dgħajfa wisq jew iebsa wisq u ma tkunx tista' taħdem tajjeb. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji u għal bżonn ta' kura fl-isptar. L-iktar sintomi komuni ta' insuffiċjenza tal-qalb huma li tħossok bla nifs, tħossok għajjien jew għajjien ħafna l-ħin kollu, u nefħa fl-għekiesi.

Jardiance jgħin biex jipproteġi lil qalbek milli tiddgħajjef aktar u jtejjeb is-sintomi tiegħek.

X'inhi marda kronika tal-kliewi?
Marda kronika tal-kliewi hija kondizzjoni li ddum fit-tul. Tista' tkun ikkawżata minn mard ieħor bħad-dijabete u pressjoni għolja jew saħansitra mis-sistema immuni tiegħek stess li tattakka l-kliewi. Meta jkollok marda kronika tal-kliewi, il-kliewi tiegħek gradwalment jistgħu jitilfu l-kapaċità tagħhom li jnaddfu u jiffiltraw id-demm kif suppost. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal riġlejn minfuħin, insuffiċjenza tal-qalb jew il-ħtieġa ta' kura fi sptar.

Jardiance jgħin jipproteġi l-kliewi tiegħek milli jitilfu l-funzjoni tagħhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Jardiance

Tiħux Jardiance
- jekk inti allerġiku għal empagliflozin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet
Ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar immedjatament:

Ketoaċidosi
- jekk ikollok telf ta' piż f'daqqa, tħossok imdardar jew tirremetti, uġigħ fl-istonku, għatx eċċessiv, nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, ngħas jew għeja mhux tas-soltu, riħa ħelwa man-nifs, togħma ħelwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoaċidosi" – problema serja, kultant ta' periklu għall-ħajja li tista' tiżviluppa minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi ketone" fl-awrina jew fid-demm tiegħek, osservati fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoaċidosi jista' jiżdied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew bżonn ikbar ta' insulina minħabba kirurġija maġġuri jew mard serju.

Jekk tissuspetta li għandek ketoaċidożi, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih u waqqaf din il-mediċina sakemm tingħata aktar pariri mit-tabib tiegħek.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina, u matul it-trattament:
- jekk għandek "dijabete tat-tip 1". Dan it-tip ġeneralment jibda meta tkun għadek żgħir/a u l-ġisem tiegħek ma jipproduċix insulina. M'għandekx tieħu Jardiance jekk għandek dijabete tat-tip 1.
- jekk għandek problemi serji bil-kliewi - it-tabib tiegħek jista' jillimita d-doża tiegħek għal 10 mg darba kuljum jew jistaqsik biex tieħu mediċina differenti (ara wkoll sezzjoni 3, 'Kif għandek tieħu Jardiance').

- jekk għandek problemi serji bil-fwied - it-tabib tiegħek għandu mnejn jgħidlek tieħu mediċina differenti.
- Tista' tkun f'riskju ta' deidrazzjoni, pereżempju:
    - jekk qed tirremetti, ikollok dijarea jew id-deni, jew jekk m'intix kapaċi tiekol jew tixrob
    - jekk qed tieħu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] jew li jbaxxu l-pressjoni
    - jekk għandek 75 sena jew aktar.
- Sinjali possibbli huma elenkati f'sezzjoni 4, taħt "deidrazzjoni". It-tabib tiegħek jista' jgħidlek tieqaf tieħu Jardiance sakemm tirkupra sabiex tevita li titlef wisq fluwidu tal-ġisem. Staqsi dwar modi kif tipprevjeni d-deidrazzjoni.
- jekk ikollox xi infezzjoni serji tal-kliewi jew tal-passaġġ urinarju bid-deni. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Jardiance sakemm tirkupra.

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa taħlita ta' sintomi ta' wġigħ, sensittività, ħmura, jew nefħa tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejħa fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi ttrattata immedjatament.

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

Funzjoni tal-kliewi
Il-kliewi tiegħek għandhom jiġu ċċekkjati qabel tibda tieħu u waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

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

Tfal u adolexxenti
Jardiance jista' jintuża fi tfal b'età minn 10 snin 'il fuq għat-trattament tad-dijabete tat-tip 2. M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi tfal b'età ta' inqas minn 10 snin.

Jardiance mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena għat-trattament ta' insuffiċjenza tal-qalb jew għat-trattament ta' marda kronika tal-kliewi, peress li ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Jardiance
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek:
- jekk qed tieħu xi mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Jardiance. Sinjali possibbli li tkun qed titlef ħafna fluwidu mill-ġisem tiegħek huma elenkati f'sezzjoni 4.
- Jekk qed tieħu mediċini oħra li jnaqqsu l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek bħall-insulina jew mediċina 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-demm baxxi wisq (ipogliċemija).
- jekk qed tieħu l-lithium għax Jardiance jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demm tiegħek.

Tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. 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 tħaddim ta' magni
Jardiance għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

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

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

Jardiance fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Jardiance

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

Kemm għandek tieħu
- Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 10 mg darba kuljum. Jekk għandek dijabete mellitus tat-tip 2, it-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk għandux jgħolli d-doża għal 25 mg darba kuljum, jekk meħtieġ biex jgħin jikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.
- 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-mediċina
- Ibla' l-pillola sħiħa mal-ilma
- Tista' tieħu l-pillola mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- Tista' tieħu l-pillola fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata. Madanakollu, ipprova ħu l-pillola fl-istess ħin kuljum Dan jgħinek tiftakar biex teħodha.

Jekk għandek dijabete mellitus tat-tip 2, it-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal Jardiance flimkien ma' mediċina oħra kontra d-dijabete. Ftakar biex tieħu l-mediċini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek.

Dieta u eżerċizzju xierqa 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 ħadt aktar Jardiance milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jew inkella mur l-isptar immedjatament. Ħu l-pakkett tal-mediċina 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, ħu Jardiance hekk kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża li jmissek tieħu fil-ħin tas-soltu.
- Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss, aqbeż id-doża li ma ħadtx. Imbagħad ħu d-doża li jmissek tieħu fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Jardiance
Tiqafx tieħu Jardiance qabel ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel, sakemm ma tissuspettax li għandek ketoaċidożi (ara "ketoaċidożi" taħt "twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk għandek dijabete mellitus tat-tip 2, il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta tieqaf tieħu Jardiance.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Reazzjoni allerġika severa, osservata b'mod mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100)
Sinjali possibbli ta' reazzjoni allerġika severa jistgħu jinkludu:
- nefħa fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien, jew gerżuma li tista' twassal għal diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla')

Ketoaċidosi, li tfeġġ b'mod mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100)
Dawn huma s-sinjali ta' ketoaċidosi (ara wkoll sezzjoni 2, 'Twissijiet u prekawzjonijiet'):
- żieda fil-livelli ta' "korpi ketaċoniċi" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
- telf malajr fil-piż
- tħossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
- uġigħ fl-istonku
- ikollok ħafna għatx
- in-nifs ikun mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- ngħas jew għeja mhux normali
- in-nifs jinxtamm ħelu, togħma ħelwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq.

Dan jista' jseħħ irrispettivament mil-livell ta' glukożju fid-demm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi 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-demm baxx (ipogliċemija), li ġie osservat b'mod komuni ħafna, jista' jaffettwa iktar minn persuna 1 f'10).
Jekk tieħu Jardince ma' mediċina oħra li tista' tikkaġuna livell ta' z-zokkor fid-demm jaqa', bħal sulphonylurea jew insulina, ir-riskju li jkollok zokkor fid-demm baxx hu ogħla. Is-sinjali livell ta' zokkor fid-demm baxx jistgħu jinkludu:
- rogħda, għaraq, tħossok anzjuż jew konfuż, qalb tħabbat bil-qawwi.
- ġuħ kbir, uġigħ ta' ras

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

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' ħruq meta tgħaddi l-urina

- urina li tidher mċajpra
- uġigħ fil-pelvi, jew uġigħ f'nofs id-dahar (meta l-kliewi jkunu infettati)

Ħtieġa urġenti biex tagħmel l-awrina jew tagħmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jistgħu jkunu minħabba kif Jardiance jaħdem, iżda jistgħu jkunu wkoll sintomi ta' infezzjoni fl-apparat urinarju. Jekk tinduna b'żieda f'sintomi bħal dawn, għandek ukoll tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Deidrazzjoni, li ġiet osservata b'mod komuni ħafna (li tista' taffettwa aktar minn persuna 1 f'10)
Is-sinjali ta' deidrazzjoni mhumiex speċifiċi, iżda jistgħu jinkludu:
- għatx mhux tas-soltu
- rasek fl-arja jew stordament malli tqum bilwieqfa
- ħass ħażin jew tintilef minn sensik

Effetti sekondarji oħra waqt li qed tieħu Jardiance:
Komuni
- infezzjoni ġenitali kkawżata minn fungi (traxx)
- tgħaddi aktar urina mis-soltu jew teħtieġ li tgħaddi aktar urina mis-soltu
- ħakk
- raxx jew ġilda ħamra - dan jista' jkun bil-ħakk u jinkludi ħotob ibbuzzati, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- għatx
- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-livelli ta' xaħam fid-demm (kolesterol) fid-demm tiegħek
- stitikezza

Mhux komuni
- urtikarja
- titqanżah jew uġigħ biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina
- it-testijiet tad-demm jistgħu juru tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (krejatinina jew ureja)
- testijiet tad-demm jistgħu juru żidiet fl-ammont ta' ċelloli tad-demm ħomor fid-demm tiegħek (ematokrit)

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

Rari ħafna
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite tubulointerstizjali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V*. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Jardiance

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Jardiance fih lactose.

- Is-sustanza attiva hi empagliflozin
  - Kull pillola fiha 10 mg jew 25 mg empagliflozin.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
  - il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate (ara fl-aħħar ta' sezzjoni 2 taħt "Jardiance fih il-lactose"), microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium (ara l-parti t'isfel ta' sezzjoni 2 taħt 'Jardiance fih 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-Tqegħid 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 Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Il-Greċja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France

75013 Paris
Franza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη 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 (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.