

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jardiance 10 mg pilloli miksijsa 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 miksijsa 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 shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b'rita (pillola).

Jardiance 10 mg pilloli miksijsa b'rita

Pillola tonda, ta' lewn safrani ċar, mžaqqa fuq żewġ naħat, bi truf imċannfrin, miksijsa b'rita, imnaqqxa b'"S10" fuq naħha waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħha l-oħra (dijametru tal-pillola: 9.1 mm).

Jardiance 25 mg pilloli miksijsa b'rita

Pillola ovali, ta' lewn safrani ċar, mžaqqa fuq żewġ naħat, miksijsa b'rita, imnaqqxa b'"S25" fuq naħha waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħha l-oħra (dijametru tal-pillola: 5.6 mm).

4. TAGHRIF 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 ikkонтrollata b'mod adegwat bħala żieda mad-dieta u l-eżercizzju

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

Għal riżultati ta' studju fir-rigward tal-kombinazzjoni tat-terapiji, l-effetti fuq il-kontroll għicemiku, 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 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożologija

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Id-doža rakkomandata hija 10 mg empagliflozin darba kuljum.

Marda kronika tal-kliewi

Id-doža rakkomandata hija 10 mg empagliflozin darba kuljum.

L-indikazzjonijiet kollha

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

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

Popolazzjonijiet specjali

Indeboliment tal-kliewi

Minħabba esperjenza limitata, mhux rakkomandat li jinbeda trattament b'empagliflozin f'pazjenti b'eGFR <20 mL/min/1.73 m².

F'pazjenti b'eGFR <60 mL/min/1.73 m² id-doža ta' kuljum ta' empagliflozin hija ta' 10 mg.

F'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2, l-effikaċċja ta' empagliflozin li jbaxxi l-glucose hija mnaqqsa f'pazjenti b'eGFR <45 mL/min/1.73 m² u x'aktarx nieqsa f'pazjenti b'eGFR <30 mL/min/1.73 m². Għalhekk, jekk l-eGFR tinżel għal inqas minn 45 mL/min/1.73 m², 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-doža mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-esponent ta' empagliflozin jiżdied f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. L-esponent 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-doža mhu meħtieġ ibbażat fuq l-etAddress. 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 rakkodata hija ta' 10 mg empagliflozin darba kuljum. F'pazjenti li jittolleraw empagliflozin 10 mg darba kuljum u li jeħtieġu kontroll glicemiku 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'et 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'et 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 elenka fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Generali

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

Ketoacidosi

Kažijiet ta' ketoacidosi, inkluži kažijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, gew irrapportati f'pazjenti b'dijabete mellitus ittrattati b'inhibituri ta' SGLT2, inkluż empagliflozin. F'numru ta' kažijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika b'żieda moderata biss fil-valuri tal-glukozju fid-demm, inqas minn 14 mmol/l (250 mg/dl). Mhux magħruf jekk il-ketoacidosi hijiex aktar probabbli li sseħħ f'dozi oħla ta' empagliflozin. Għalkemm huwa inqas probabbli li sseħħ ketoacidozi f'pazjenti li m'għandhomx dijabete mellitus, ġew irrapprtati kažijiet f'dawn il-pazjenti wkoll.

Ir-riskju ta' ketoacidosi jrid jitqies fil-kaž ta' sintomi mhux tipiči bħal nawsja, rimettar, anoressija, uġiġi addominali, għatx kbir, diffikultà fit-tehid tan-nifs, konfużjoni, għejha mhux tas-soltu jew nghas. Pazjenti għandhom jiġu vvalutati għall-ketoacidosi minnufih jekk iseħħu dawn is-sintomi, irrisspettivament mil-livell ta'-glukozju fid-demm.

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

It-trattament għandu jiġi interrott f'pazjenti li jiddaħħlu l-isptar għal proċeduri maġġuri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Huwa rakkodata il-monitoraġġ tal-ketones f'dawn il-pazjenti. Il-kejl tal-livelli tal-ketone tad-demm huwa ppreferut mill-awrina. Trattament b'empagliflozin jiġi 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-ketoacidosi għandhom jitqiesu.

Pazjenti li jistgħu jkunu friskju oħla ta' ketoacidosi jinkludu pazjenti b'rixerba 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'kundizzjoni li jistgħu jwasslu għal teħid limitat tal-ikel jew deidrazzjoni severa, pazjenti li d-dozi tal-insulina tagħhom jonqsu u pazjenti b'żieda fil-htiġijiet 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'ketoacidosi preċedenti waqt li jkunu fuq trattament b'inibituri ta' SGLT2 mhux rakkomandat sakemm ma jiġix identifikat u solvut fattur ta' preċipitazzjoni ovvju iehor.

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

Indeboliment tal-kliewi

Minħabba esperjenza limitata, mhux rakkomandat li jinbeda trattament b'empagliflozin f'pazjenti b'eGFR <20 mL/min/1.73 m².

F'pazjenti b'eGFR <60 mL/min/1.73 m² 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 m² u x'aktarx nieqsa f'pazjenti b'eGFR <30 mL/min/1.73 m² (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 mediciċinali li jingħata fl-istess waqt li jista' jkollu impatt negattiv fuq il-funzjoni tal-kliewi.

Riskju ta' tnaqqis fil-volum

Abbaži 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 eż-żejtaw kawtela f'pazjenti li għalihom tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ikkaġunat minn empagliflozin jista' jkun ta' riskju, bħal pazjenti li għandhom mard kardjavaskulari magħruf, pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija kontra l-pressjoni għolja bi storja medika ta' pressjoni baxxa jew pazjenti li għandhom 75 sena u aktar.

F'każ ta' kondizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-fluwidu (eż. mard gastrointestinali), monitoraġġ attent tal-istat tal-volum (eż. eżami fiziku, 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.

Anzjani

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

Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju

Kienu rrappurtati kažijiet ta' infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju inkluži 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)

Kažijiet ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), gew irrapportati f'pazjenti nisa u rġiel bid-dijabete mellitus li kien qed jieħdu inibituri SGLT2. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieg intervent kirurgiku urgħenti u trattament antibiotiku.

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

Amputazzjonijiet ta' parti t'isfel tar-riglejn

Ġiet osservata żieda fil-kažijiet ta' amputazzjoni ta' parti t'isfel tar-riglejn (primarjament tas-saba' l-kbir tas-saqajn) fi studji kliniči fit-tul b'inhibituri SGLT2 ieħor. Mhuwiex magħruf jekk dan jikkostitwixx effett ta' klassi. Bhal fil-kaž tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li l-pazjenti jingħataw pariri dwar il-kura preventiva ta' rutina tas-saqajn.

Hsara fil-fwied

Fil-provi kliniči kien hemm rapporti ta' kažijiet ta' hsara fil-fwied ikkawżati minn empagliflozin. Ma gietx stabbilita relazzjoni kawżali bejn empagliflozin u l-ħsara fil-fwied.

Ematokrit għoli

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

Marda kronika tal-kliewi

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 spċificu. Għalhekk, l-effikaċċa f'dawn il-pazjenti ma gietx 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 ġħall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medċina.

Sodium

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

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretici

Empagliflozin jista' jżid l-effett dijuretiku ta' thiazide u dijuretici 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 meħtiega biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija meta tintuża ma' empagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-effetti ta' prodotti medicinali 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-tehid uman OAT3, OATP1B1, u OATPiB3, imma mhux OAT1 u OCT2. Empagliflozin huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u proteina ta' rezistenza ġħall-kancer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein).

L-ghoti kongunt ta' empagliflozin ma' probenecid, impeditur ta' enzimi UGT u OAT3, irriżulta f'żieda ta' 26% fl-oghla 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 għilex jaġi 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 žded bi 15% u l-AUC ždied b'59% wara l-ghoti kongunt. Dawn it-tibdiliet ma kinux ikkunsidrati li kienu klinikament rilevanti.

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

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

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

Effetti ta' empagliflozin fuq prodotti medicinali oħrajn

Empagliflozin jista' jžid 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 jogħġibok irreferi lill-pazjent għand it-tabib li ppreskriva l-lithium sabiex jimmonitorja l-konċentrazzjoni tal-lithium fis-serum.

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

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

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

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

Empagliflozin ma jimpedixx it-trasportaturi tat-teħid uman bħal OAT3, OATP1B1, u OATP1B3 *in vitro* f'konċentrazzjonijiet tal-plażma klinikament rilevanti u, bhala tali, interazzjonijiet bejn medicina u oħra b'sottostrati ta' dawn it-trasportaturi tat-teħid huma kkonsidrat 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 treddiġħ

Tqala

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

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

Treddiġħ

M'hemmx tagħrif disponibbli dwar l-eliminazzjoni ta' empagliflozin fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikologika disponibbli mill-annuali 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-treddiġħ.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Dijabete mellitus tat-tip 2

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

F'6 provi li damu sejrin għal bejn 18-il ġimġha sa 24 ġimġhat bil-plačebo bħala kontroll, 3 534 pazjent kienu inkluži li minnhom 1 183 kienu trattati bi plačebo u 2 351 b'empagliflozin. L-inċidenza globali osservata ta' każijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'empagliflozin kienet simili għal plačebo. 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 plačebo. 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% plačebo: 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 plačebo. Madwar 44% tal-pazjenti kellhom dijabete mellitus tat-tip 2. L-aktar avvenimenti avversi frekwenti fl-istudju *EMPA-KIDNEY* kien gotta (empagliflozin 7.0% vs plačebo 8.0%), u hsara akuta fil-kliewi (empagliflozin 2.8% vs plačebo 3.5%) li kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti fuq plačebo.

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 plačebo intuża bħala kontroll huma pprezentati fit-tabella ta' taħbi (ara tabella 1).

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

Tabella 1: Lista f'tabolla 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 Hafna
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		Moniliasi vaġinali, vulvovaġinite, balanite u infezzjoni ġenitali oħra ^a Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju (inkluži pajelonefrite u urosepsis) ^a		Faxxite nekrotizzanti tal-perinew (kankrena ta' Fournier)*	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Ipoglicemija (meta ntuża ma' sulphonylurea jew mal-insulina) ^a	Għatx	Ketoacidosi *		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		Stitikezza			
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Hakk (ġeneralizzat) Raxx	Urtikarja Angjoedima		
<i>Disturbi vaskulari</i>	Tnaqqis fil-volum ^a				
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fil-mghodija ta' urina	Disurja		Nefrite tubulointerstizjali
<i>Investigazzjoni jiet</i>		Żieda fil-lipidi tas-Serum ^a	Żieda fil-krejatinina fid-demm/ Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari ^a Żieda fl-ematokrit ^a		

^aara sottosezzjonijiet hawn iffel għal aktar tagħrif

* ara sejjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipoglicemija

Il-frekwenza ta' ipoglicemija kienet tiddependi fuq it-terapija fl-isfond fl-istudji rispettivi u kienet simili għal empagliflozin u plaċebo bħala monoterapija, b'metformin bħala terapija aġġuntiva, pioglitazzone bħala terapija aġġuntiva bi jew mingħajr metformin, bħala terapija aġġuntiva għal linagliptin u metformin, u bħala żieda mat-terapija ta' trattament standard u ghall-kombinazzjoni ta' empagliflozin ma' metformin f'pazjenti li qatt ma nghataw trattament qabel mqabbla ma' dawk ittrattati b'empagliflozin u metformin bħala komponenti individwali. Żieda fil-frekwenza kienet innutata meta mogħti bħala terapija addizzjonal ma' metformin u sulphonylurea (empagliflozin

10 mg: 16.1%, empagliflozin 25 mg: 11.5%, placebo: 8.4%), terapija addizzjonalni għal insulina basali bi jew mingħajr metformin u bi jew mingħajr sulphonylurea (empagliflozin 10 mg: 19.5%, empagliflozin 25 mg: 28.4%, placebo: 20.6 waqt l-ewwel 18-il ġimħha ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tīgi aġġustata; empagliflozin 10 mg u 25 mg: .36.1%, placebo 35.3% fuq prova ta' 78 ġimħha), u terapija aġġuntiva għal insulina MDI bi jew mingħajr metformin (empagliflozin 10 mg: 39.8%, empagliflozin 25 mg: 41.3%, placebo: 37.2% matul l-ewwel 18-il xahar ta' trattament meta l-insulina ma setgħetx tīgi aġġustata; empagliflozin 10 mg: 51.1%, empagliflozin 25 mg: 57.7%, placebo: 58% fuq il-prova ta' 52 ġimħha).

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

Ipogliċemija maġġuri (każijiet li jeħtieġ l-għajjnuna)

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

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 bhala terapija addizzjonalni flimkien ma' sulphonylurea jew insulina (empagliflozin 10 mg: 2.2%, placebo: 1.9%).

Moniliasi vaginali, vulvovaġiniti, balanite u infezzjonijiet ġenitali oħra^a

Moniliasi vaginali, vulvovaġiniti, 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 mqabbila 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%; placebo: 0.8%) milli f'pazjenti mingħajr dijabete mellitus (empagliflozin 10 mg: 1.7%; placebo: 0.7%) meta ttrattati b'empagliflozin imqabbel ma' plaċebo.

Żieda fil-mgħodja tal-awrina

Żieda fil-mgħodja tal-awrina (li jinkludi t-ttermini mfissra minn qabel ta' pollakijurja, polijurja u nokturja) kienet 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-mgħodja tal-awrina kienet 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 trattati b'empagliflozin u plaċebo (empagliflozin 10 mg: 0.9%, placebo 0.5%).

Infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju

Il-frekwenza globali ta' infezzjoni tal-passaġġ urinarju rapportata bhala 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' placebo, infelżjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar għal empagliflozin f'pazjenti bi storja medika ta' infelżjoni kronici jew rikorrenti tal-passaġġ urinarju. L-intensità (hafifa, moderata, severa) ta' infelżjoni tal-passaġġ urinarju kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin u placebo. L-infelżjoni tal-passaġġ urinarju kienet rapportata bi frekwenza akbar f'nisa trattati b'empagliflozin meta mqabbla ma' placebo, 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' serhan u sinkope) kienet simili f'pazjenti trattati b'empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0.6%, empagliflozin 25 mg: 0.4%) u placebo (0.3%). Il-frekwenza ta' tnaqqis fil-volum kienet oħla f'pazjenti li għandhom 75 sena jew akbar ittrattati b'empagliflozin 10 mg (2.3%) jew empagliflozin 25 mg (4.3%) meta mqabbla ma' placebo (2.1%).

Żieda fil-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 placebo (żieda fil-krejatinina fid-demm: empagliflozin 10 mg 0.6%, empagliflozin 25 mg 0.1%, placebo 0.5%; tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari: empagliflozin 10 mg 0.1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0.3%).

Iż-żidiet inizjali fil-krejatinina u t-taqqis inizjali fir-rati ta' filtrazzjoni glomerulari stmati f'pazjenti trattati b'empagliflozin kienu ġeneralment tranzitorji matul it-trattament kontinwu jew riversibbli wara t-twaqqif tal-mediċina tat-trattament.

B'mod konsistenti, fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, pazjenti trattati b'empagliflozin kellhom tnaqqis inizjali fl-eGFR (medja: 3 mL/min/1.73 m²). Minn hemm 'il quddiem, l-eGFR inżammet waqt trattament kontinwu. L-eGFR medja reġgħet lura għal-linja baži 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-istudju EMPEROR dwar l-insuffiċjenza tal-qalb u fl-istudju EMPA-KIDNEY.

Żieda ta' lipidi fis-serum

Żidiet perċentwali medji mil-linja baži għal empagliflozin 10 mg u 25 mg meta mqabbel ma' placebo, 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 baži 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 baži wara perjodu ta' segwit u 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 placebo (ara sezzjoni 5.1). Matul il-faži kkontrollata bil-plaċebo, l-aktar reazzjoni avversa għall-mediċina frekwenti kienet l-ipogliċemija b'rati globali oħla għall-pazjenti fil-grupp miġbur f'daqqa ta' empagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo (empagliflozin 10 mg u 25 mg, miġbura flimkien: 23.1%, placebo: 9.4%). L-ebda wieħed minn dawn l-avvenimenti ma kien sever jew kien jeħtieg assistenza.

B'mod globali, ilprofil 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 mediciinali. Dan jippermetti monitoragg̍ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doža eċċessiva

Sintomi

Fi studji kliniči b'kontroll doži waħdenin ta' sa 800 mg empagliflozin f'voluntieri b'saħħithom u doži multipli ta' kuljum ta' sa 100 mg empagliflozin fpazjenti b'dijabete ta' tip 2 ma wrew l-ebda tossiċità. Empagliflozin żied l-eliminazzjoni ta' glukosu fl-awrina li wassal ġhal żieda fil-volum ta' awrina. Iż-żieda osservata fil-volum ta' awrina ma kinetx dipendenti fuq id-doža u m'għandhiex valur kliniku. M'hemm x Esperienza b'doži ta' aktar minn 800 mg fil-bnedmin.

Terapija

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Inhibituri 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) kompetitiv u silettiv ta' kotrasportatur 2 ta' sodju-glukosu (SGLT2). Empagliflozin ma jimpedixxix trasportaturi oħra tal-glukosu importanti għat-trasport ta' glukosu ġħal ġot-tessuti periferali u huwa 5 000 darba aktar silettiv ġħal SGLT2 kontra SGLT1, it-trasportatur ewljeni responsabbi għall-assorbiment ta' glukosu fl-imsaren. SGLT2 jesprimi ruħu sew fil-kliewi, filwaqt li f'tessuti oħra jew huwa nieħes jew jinstab ftit li xejn. Huwa responsabbi, bħala t-trasportatur predominant, għar-riassorbiment ta' glukosu mill-filtrat glomerulari lura ġħal ġoċ-ċirkolazzjoni. F'pazjenti li għandhom dijabete ta' tip 2 u ipergliċemja, ammont oħħla ta' glukosu jiġi ffiltrat u assorbit lura.

Empagliflozin itejjeb il-kontroll għiġiġi kliem fuq il-awrora ta' glukosu fid-dijabete ta' tip 2 billi jnaqqas l-assorbiment mill-ġdid ta' glukosu fil-kliewi. L-ammont ta' glukosu li jitneħha mill-kliewi permezz ta' dan il-mekkaniżmu huwa dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' glukosu fid-demm u GFR. L-impediment ta' SGLT2 f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 u ipergliċemja jwassal ġħal eliminazzjoni eċċessiva ta' glukosu 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' glukosu fl-awrina żdiedet immedjatamente wara l-ewwel doža ta' empagliflozin u hija kontinwa fuq intervall ta' dožaġġ ta' 24 siegħa. Żieda fl-eliminazzjoni ta' glukosu fl-awrina kienet miżmuma fl-ahħar tal-perijodu ta' trattament ta' 4 ġimġħat, b'medja ta' madwar 78 g/jum. L-eliminazzjoni ta' glukosu fl-awrina rriżultat fi tnaqqis immedjat fil-livelli ta' glukosu fil-plaźma f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

Empagliflozin itejjeb kemm il-livelli ta' glukosu fil-plaźma 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 jikkontribwx xi ġħal 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 assocjat 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 sostnuta u moderat fil-pressjoni tad-demm.

Empagliflozin inaqqas ukoll l-assorbiment mill-ġdid tas-sodium u jžid it-twassil tas-sodium fit-tubulu iktar distanti. Dan jista' jinfluwenza diversi funzjonijiet fizjologici inkluži, iżda mhux ristrett għal: żieda fir-rispons tubuloglomerulari u tnaqqis tal-pressjoni intraglomerulari, tnaqqis tat-tagħbiha 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' beneficiċju 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' beneficiċju.

Effikaċċja klinika u sigurtà

Dijabete mellitus tat-tip 2

Kemm it-titjib tal-kontroll għicemiku kif ukoll it-naqqis tal-morbidità u tal-mortalità kardiovaskulari huma parti integrali tat-trattament tad-dijabete tat-tip 2.

L-effikaċċja gliċemika u r-riżultati kardiovaskulari gew 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 hadu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 pazjent; empagliflozin 25 mg: 5 130 pazjent). Humes studji kellhom tul ta' trattament ta' 24 ġimgħa; estensjonijiet ta' dawk l-istudji u ohrajn kellhom fihom pazjenti esposti għal empagliflozin għal sa 102 ġimgħat.

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

Monoterapija

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

F'analizi spċċifikata minn qabel ta' pazjenti (N=201) b'linja bażi ta' HbA1c $\geq 8.5\%$, it-trattament irriżulta fi tnaqqis f'HbA1c mil-linjal bażi ta' -1.44 għal empagliflozin 10 mg, -1.43% għal empagliflozin 25 mg, -1.04% għal sitagliptin, u f'zieda ta' 0.01% għal plaċebo. Fl-estensijsi 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 baži (medja)	7.91	7.87	7.86	7.85
Bidla mil-linja baži 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 baži				
HbA1c ≥7%²	12.0	35.3	43.6	37.5
N	228	224	224	223
Piż tal-Ġisem (kg)				
Linja baži (medja)	78.23	78.35	77.80	79.31
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	130.4	133.0	129.9	132.5
Bidla mil-linja baži 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' analizi shiha (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-ahhar osservazzjoni li ġiet imexxija 'l-quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ glicemiku.

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja baži

² Mhx evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala riżultat ta' proċedura ta' t-testjar konfermatorju sekwenzjali

³ 95% CI

⁴ LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja cċensurati

* 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' placebo (Tabella 3). Barra minn hekk, irriżulta fi tnaqqis klinikament validu f'FBG, u fil-pressjoni tad-demm sistolika u dijastolika, meta mqabbel ma' placebo.

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

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja fi studju ta' 24 ġimġha kkontrollat bi plaċebo^a

Terapija aġġuntiva għal metformin			
	Plaċebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Linja baži (medja)	7.90	7.94	7.86
Bidla mil-linja baži 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 baži HbA1c	12.5	37.7	38.7
≥7%²			
N	207	217	213
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja baži (medja)	79.73	81.59	82.21
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	128.6	129.6	130.0
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	8.15	8.07	8.10
Bidla mil-linja baži 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 baži HbA1c	9.3	26.3	32.2
≥7%²			
N	225	225	216
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja baži (medja)	76.23	77.08	77.50
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	128.8	128.7	129.3
Bidla mil-linja baži 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	
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Linja baži (medja)	8.16	8.07	8.06
Bidla mil-linjalbaži 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'linjalbaži HbA1c ≥7%²	7.7	24	30
N	165	165	168
Piż tal-Ġisem (kg)			
Linja baži (medja)	78.1	77.97	78.93
Bidla mil-linjalbaži 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 baži (medja)	125.7	126.5	126
Bidla mil-linjalbaži ¹	0.7	-3.1	-4.0
Differenza mill-plaċebo ¹ (95% CI)		-3.9 (-6.23, -1.50)	-4.7 (-7.08, -2.37)

^a Sett ta' analizi shiha (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet miġjuba 'l-quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ għiġiem.

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linjalbaži

² Mhx evalwat għal sinifikat ta' statistika bhala riżultat ta' proċedura ta' t-testjar konfermatorju sekwenzjali

³ LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja ċċensurati

* valor p <0.0001

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

Studju ta' disinn faktorjali li dam 24 ġimgħa twettaq biex jevalwa l-effikacċja u s-sigurtà ta' empagliflozin f'pazjenti li qatt ma nghataw trattament qabel. It-trattament b'empagliflozin mogħi 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 darbejn kuljum) wassal għal titjib ta' rilevanza statistika fl-HbA1c (Tabella 4) u għal tnaqqis ikbar fl-FPG (mqabbla mal-komponenti individuali) u l-piż tal-ġisem (mqabbla ma' metformin).

Tabella 4: Ir-riżultati tal-effikaċja f'ġimġha 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 baži (medja)	8.68	8.65	8.62	8.84	8.66	8.86	8.69	8.55
Bidla mil- linja baži 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 ghall-valur tal-linja baži

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

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

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

*p≤0.0062 għal HbA1c

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

F'pazjenti li ma kinu x 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-piżi 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 ġimġha 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 baži (medja)	7.96	7.97	7.97
Bidla mil-linja baži 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 jilhqu HbA1c <7% b'HbA1c ≥7% tal-linja baži ²	17.0	37.0	32.7
N	106	109	110
Piż tal-ġisem (kg)³			
Linja baži (medja)	82.3	88.4	84.4
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	130.1	130.4	131.0
Bidla mil-linja baži 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 baži

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 baži, eGFR (MDRD) tal-linja baži, reġjun ġeografiku, žjara, trattament, u trattament b'interazzjoni permezz ta' žjara. Ghall-piż, ġie inkluż il-piż tal-linja baži.

⁴ Il-mudell MMRM inkluda SBP tal-linja baži u HbA1c tal-linja baži bħala kovarjat(i) linear, u eGFR tal-linja baži, reġjun ġeografiku, trattament, žjara, u žjara 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 baži jew ugwali għal 8.5%, it-tnaqqis mil-linja baži f'HbA1c kien -1.3% b'empagliflozin 10 mg jew 25 mg wara 24 ġimġha (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 qeqħdin 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: Rizultati ta' effikaċja wara 104 ġimħat fi studju kontrollat b'mod attiv li qabbel empagliflozin ma' glimepiride bhala terapija addizzjonali għal metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Linja baži (medja)	7.92	7.92
Bidla mil-linja baži 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 baži HbA1c ≥7%²	33.6	30.9
N	765	780
Piż tal-Ġisem (kg)		
Linja baži (medja)	82.52	83.03
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	133.4	133.5
Bidla mil-linja baži ¹	-3.1	2.5
Differenza minn glimepiride ¹ (97.5% CI)	-5.6** (-7.0, -4.2)	

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

^b Sa 4 mg glimepiride

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja baži

² LOCF, valuri wara salvataġġ minn pressjoni għolja cċensurat

* valur p <0.0001 għal nuqqas ta' inferiorità, u valur p = 0.0153 għal superiorità

** valur p <0.0001

Terapija aġġuntiva mal-insulina

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bhala terapija aġġuntiva mal-insulina li tingħata diversi drabi kuljum bi jew mingħajr terapija konkomitanti b'metformin gew evalwati fi studju double blind ikkontrollat bi plaċebo li dam 52 ġimħha. Matul l-ewwel 18-il ġimħa u l-ahħar 12-il ġimħa, 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 ġimħat 19 u 40.

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

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

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

	Plaċebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) f'Ġimġha 18			
Linja baži (medja)	8.33	8.39	8.29
Bidla mil-linja baži 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'Ġimġha 52²			
Linja baži (medja)	8.25	8.40	8.37
Bidla mil-linja baži 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 baži ta' HbA1c ≥7% f'ġimġha 52			
N	115	118	117
Doża tal-insulina (IU/jum) f'Ġimġha 52²			
Linja baži (medja)	89.94	88.57	90.38
Bidla mil-linja baži 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'Ġimġha 52²			
Linja baži (medja)	96.34	96.47	95.37
Bidla mil-linja baži 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 ghall-valur ta' linja baži

² Ġimġha 19-40: programm ta' trattament biex jiġu stabbiliti miri ghall-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 bhala terapija addizzjonali għal insulina bażali

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bhala 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 ġimġha. Matul l-ewwel 18-il ġimġha d-doża tal-insulina nżammet stabbli, imma kienet aġġustata biex jinkiseb FBG <110 mg/dl fis-60 ġimġha ta' wara.

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

Fil-Ġimġha 78, it-trattament b'empagliflozin irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti f'HbA1c u ghajjnuna ghall-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: Rizultati ta' effikaċja fit-18 u 78 ġimħa 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'Ġimħa 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'Ġimħa 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
Doža tal-insulina bażali (IU/jum) f'Ġimħa 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' analizi shiha (FAS - Full analysis set) - Completers fejn intużat l-aħħar osservazzjoni li giet miġjuba 'l quddiem (LOCF) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ għicemiku.

¹medja aġġustata għall-valur ta' linja bażi

* valor p <0.0001

** valor p <0.025

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' empagliflozin bħala terapija addizzjonali għal terapija antidiabetika gew evalwati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fi studju double blind ikkontrollat bi plaċebo li dam 52 ġimħa. It-trattament b'empagliflozin wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti ta' HbA1c (Tabella 9) u titjib klinikament validu fil-FBG meta mqabbel ma' plaċebo f'Ġimħa 24. It-titjib f'HbA1c, il-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm kien sostnū għal 52 ġimħa.

Tabella 9: Rizultati 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 m ²			eGFR ≥30 sa <60 ml/min/1.73 m ²	
	N	95	98	97	187
HbA1c (%)					
Linja baži (medja)	8.09	8.02	7.96	8.04	8.03
Bidla mil-linja baži 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 baži HbA1c ≥7%²	6.7	17.0	24.2	7.9	12.0
N	95	98	97	187	187
Piż tal-Ćisem (kg)²					
Linja baži (medja)	86.00	92.05	88.06	82.49	83.22
Bidla mil-linja baži 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 baži (medja)	134.69	137.37	133.68	136.38	136.64
Bidla mil-linja baži 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' analizi shiħa (FAS - Full analysis set) fejn intużat l-ahħar osservazzjoni li ġiet imexxija '1 quddiem (LOCF - Last observation carried forward) qabel l-ghoti ta' terapija għal salvataġġ għiċċemiku.

¹ Medja aġġustata għall-valur ta' linja baži

² Mhx evalwat għal sinifikat ta' statistika bħala rizultat ta' proċedura ta' ttestjar konfermatorju sekwenzjali

* p<0.0001

Rizultat kardjovaskulari

L-istudju double-blind, ikkontrollat bi plaċebo EMPA-REG OUTCOME qabbel dozi 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-eta medja kienet ta' 63 sena, l-HbA1c medju kien ta' 8.1%, u 71.5% kienu rgiel. Fil-linja baži, 74% tal-pazjenti kienu qiegħdin 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 m², 17.8% ta' 45-60 ml/min/1.73 m² u 7.7% ta' 30-45 ml/min/1.73 m².

F'ġimgħa 12, kien osservat titjib fil-medja aġġustata (SE) fl-HbA1c meta mqabbel mal-linja baži 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 għiċċemiku 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 kardiovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, meta mqabbel ma' plačebo. L-effett tat-trattament kien xprunat bi tnaqqis sinifikanti fil-mewt kardiovaskulari mingħajr ebda bidla sinifikanti f'infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali. It-tnaqqis ta' mwiet kardiovaskulari kien komparabbi 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 indipendent mill-kontroll għiġiem jew mill-funzjoni tal-kliewi (eGFR) u ġeneralment kien konsistenti fil-kategoriji ta' eGFR kollha sa eGFR ta' 30 ml/min/1.73 m² fl-istudju EMPA-REG OUTCOME.

L-effikacċa ghall-prevenzjoni tal-mortalità kardiovaskulari 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 ghall-punt ta' tmiem kompost primarju, il-komponenti tiegħi u l-mortalità tiegħi^a

	Plačebo	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)
Proporżjon ta' periklu vs. plačebo (95.02% CI)*		0.86 (0.74, 0.99)
valur-p għal superiorità		0.0382
Mewta CV N (%)	137 (5.9)	172 (3.7)
Proporżjon ta' periklu vs. plačebo (95% CI)		0.62 (0.49, 0.77)
valur-p		<0.0001
MI mhux fatali N (%)	121 (5.2)	213 (4.5)
Proporżjon ta' periklu vs. plačebo (95% CI)		0.87 (0.70, 1.09)
valur-p		0.2189
Puplesija mhux fatali N (%)	60 (2.6)	150 (3.2)
Proporżjon ta' periklu vs. plačebo (95% CI)		1.24 (0.92, 1.67)
valur-p		0.1638
Mortalita b'kull kawża N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)
Proporżjon ta' periklu vs. plačebo (95% CI)		0.68 (0.57, 0.82)
valur-p		<0.0001
Mortalita mhux CV N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)
Proporżjon ta' periklu vs. plačebo (95% CI)		0.84 (0.60, 1.16)

CV = kardiovaskulari, MI = infart mijokardijaku

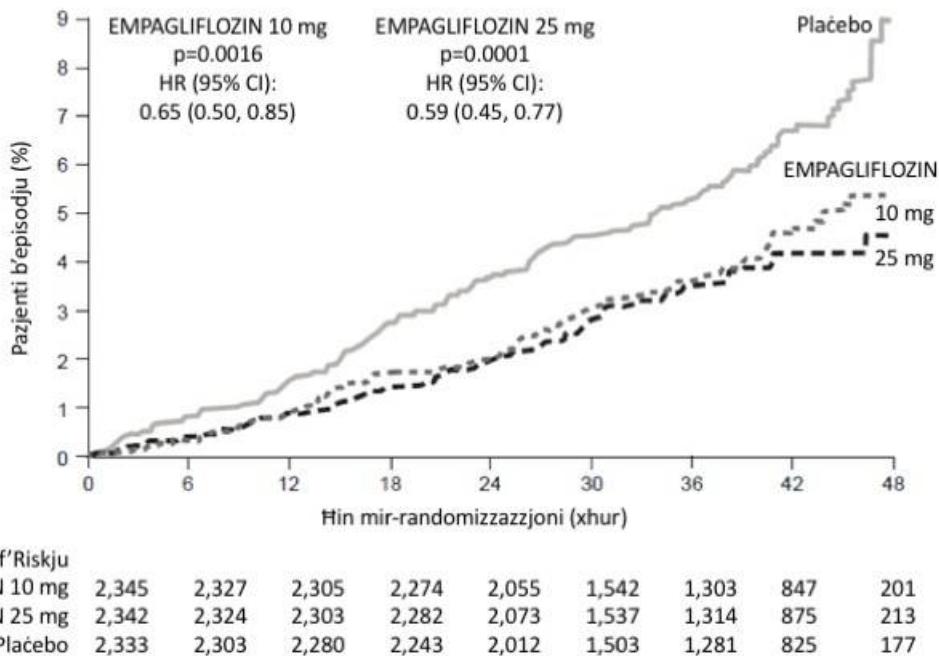
^a Sett trattat (TS), jiġifieri pazjenti li rċievew ghall-inlinas doža waħda tal-mediċina tal-istudju

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

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

Figura 1 Hin sal-okkorrenza ta' mewta kardiovaskulari fl-istudju EMPA-REG OUTCOME

Doži ta' Empagliflozin versus Plačebo



Insuffičjenza tal-qalb li teħtieg dħul l-isptar

Fl-istudju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin naqqas ir-riskju ta' insuffičjenza tal-qalb li teħtieg dħul l-isptar meta mqabbel ma' plačebo (empagliflozin 2.7%; plačebo 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 plačebo (18.8%).

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

Glukosju fil-plażma fi stat sajjem

F'erba' studji bil-plačebo 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-linjal 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-plačebo (7.4 mg/dl [0.41 mmol/l]). Dan l-effett kien osservat wara 24 ġimgha u mantenu għal 76 ġimgha.

Glukosju sagħtejn wara ikla

It-trattament b'empaglifloin 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 ġimħha (terapija addizzjonali għal metformin: plačebo +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: plačebo -2.3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35.7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36.6 mg/dl).

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

F'analizi ppuljata speċifikata minn qabel ta' 3 studji ta' tliet fażjiet, it-trattament b'empagliflozin 25 mg open-label f'pazjenti b'iġġiex sevva (N=184, linja bażi medja ta' HbA1c 11.15%)

irriżulta fi tnaqqis klinikament validu f'HbA1c mil-linja baži ta' 3.27% fil-ġimġha 24; ebda gruppi ta' plačebo jew empagliflozin 10 mg ma kieni inkluži f'dawn l-istudji.

Piż tal-ġisem

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

Pressjoni tad-demm

L-effikacċja u s-sigurtà ta' empagliflozin gew evalwati fi studju double blind, ikkонтrollat bi plačebo għal perijodu ta' 12-il ġimġha fpazjenti 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' effikaċċja wara 12-il ġimġha fi studju kkontrollat bi plačebo ta' empagliflozin fpazjenti b'dijabete ta' tip 2 u pressjoni tad-demm mhix ikkонтrollata^a

	Plačebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) f'Ġimġha12¹			
Linja baži (medja)	7.90	7.87	7.92
Bidla mil-linja baži ²	0.03	-0.59	-0.62
Differenza mill-plačebo ² (95% CI)		-0.62* (-0.72, -0.52)	-0.65* (-0.75, -0.55)
SBP fuq 24 siegħa f'Ġimġha12³			
Linja baži (medja)	131.72	131.34	131.18
Bidla mil-linja baži ⁴	0.48	-2.95	-3.68
Differenza mill-plačebo ⁴ (95% CI)		-3.44* (-4.78, -2.09)	-4.16* (-5.50, -2.83)
DBP fuq 24 siegħa f'Ġimġha12³			
Linja baži (medja)	75.16	75.13	74.64
Bidla mil-linja baži ⁵	0.32	-1.04	-1.40
Differenza mill-plačebo ⁵ (95% CI)		-1.36** (-2.15, -0.56)	-1.72* (-2.51, -0.93)

^a Sett ta' analiżi shiha (FAS)

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

² Il-medja aġġustata għal HbA1c tal-linja baži, eGFR tal-linja baži, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti medicinali 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 baži, HbA1c tal-linja baži, eGFR tal-linja baži, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja

⁵ Il-medja aġġustata għal DBP tal-linja baži, HbA1c tal-linja baži, eGFR tal-linja baži, ir-reġjun ġeografiku u numru ta' prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja

* valur p <0.0001

** valur p <0.001

F'analizi specifikata minn qabel fejn inġabru r-riżultati ta' 4 studji bi plačebo 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' plačebo (-0.5 mmHg) u fil-pressjoni dijastolika tad-demm (empagliflozin 10 mg: -1.8 mmHg; empagliflozin

25 mmHg: -2.0 mmHg) meta mqabbel ma' plačebo (-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-plačebo (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*] $\leq 40\%$) biex jiġu evalwati l-effiċċja u s-sigurtà ta' empagliflozin 10 mg darba kuljum meta jiġi miżjud mat-terapija ta' kura standard ghall-insuffiċjenza tal-qalb. Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel avveniment aġġudikat jew ta' mewt kardiovaskulari (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 baži ġew inkluži fl-ittejtjar ta' konferma. It-terapija ghall-Insuffiċjenza tal-Qalb fil-linja baži kienet tinkiġi inibituri ta' ACE/imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin/inibitor tar-riċetturi ta' angiotensin u ta' neprilysin (88.3%), imblokkaturi tar-riċetturi beta (94.7%), antagonisti tar-riċetturi tal-mineralokortikoidi (71.3%) u dijuretiċi (95.0%).

Total ta' 1 863 pazjent ġew randomised għal empagliflozin 10 mg (plačebo: 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 kien 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 baži, l-eGFR medja kienet ta' 62.0 ml/min/1.73 m² 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 m², 24.1% ta' 45 sa <60 ml/min/1.73 m², 18.6% ta' 30 sa <45 ml/min/1.73 m² u 5.3% 20 sa <30 ml/min/1.73 m².

Empagliflozin kien superjuri fit-tnaqqis tar-riskju tal-punt finali primarju kompost ta' mewt kardiovaskulari jew dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel ma' plačebo. 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 inkluži fl-ittestjar konfirmsatorju specifikat minn qabel

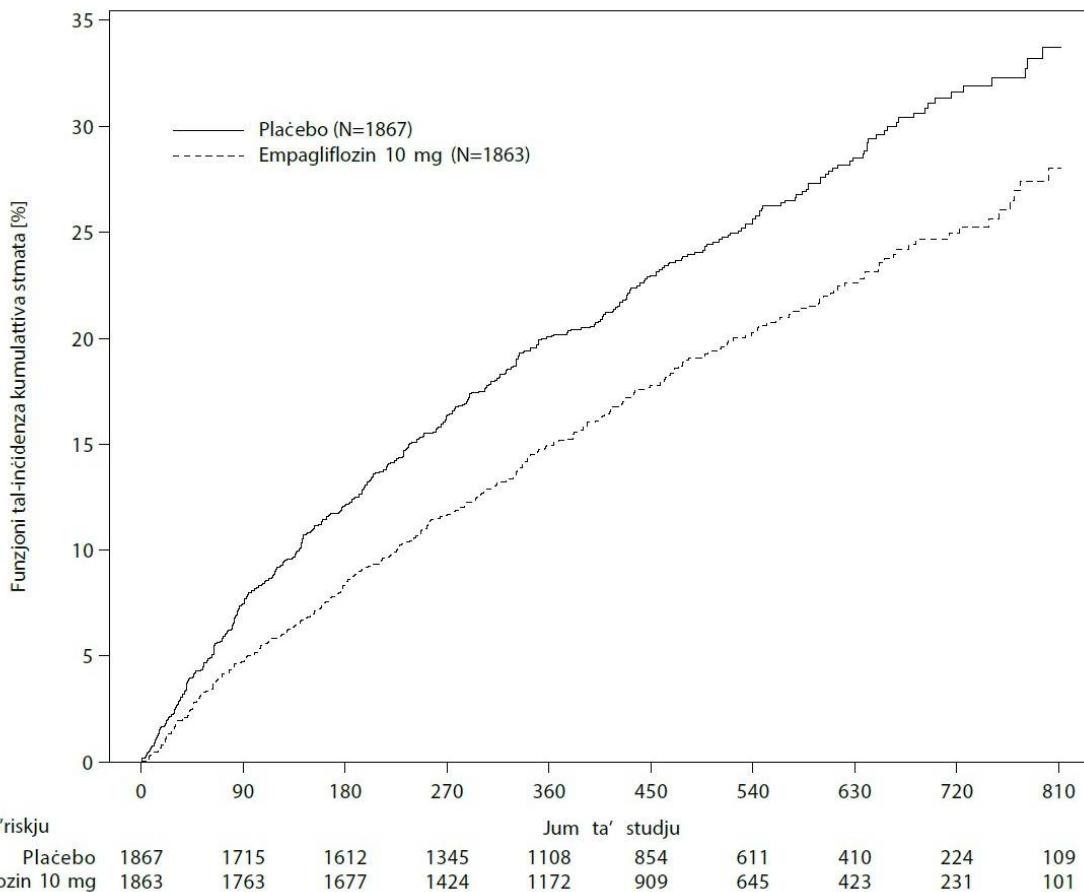
	Plaċebo	Empagliflozin 10 mg
N	1 867	1 863
Żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew HHF, N (%)	462 (24.7)	361 (19.4)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.75 (0.65, 0.86)
Valur p għas-superiorità		<0.0001
Mewt CV, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		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/1.73m²/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* (kardiovaskulari), 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-epidemjologija ta' marda kronika tal-kliewi)

* Avvenimenti ta' mewt CV u HHF ġew aġġudikati minn kumitat indipendent iż-avvenimenti kliniči u analizzati abbaži tal-grupp randomised.

**L-inklinazzjoni tal-eGFR għiet analizzata abbaži tal-grupp ittrattat. L-interċettazzjoni hija -0.95 ml/min/1.73 m² għall-plaċebo u -3.02 ml/min/1.73 m² għal empagliflozin. L-interċettazzjoni tirrapreżenta l-effett akut fuq l-eGFR filwaqt li l-inklinazzjoni tirrapreżenta l-effett fit-tul.

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



Ir-riżultati tal-punt finali primarju kompost ġeneralment kienu konsistenti ma' proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) ta' inqas minn 1 fis-sottogruppi kollha specifikati minn qabel, inkluzi 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 m²).

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

Twettaq studju randomised, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo (EMPEROR-Preserved) fuq 5 988 pazjent b'insuffiċjenza kronika tal-qalb (NYHA II-IV) u b'porzon ta' demm ippumpjat 'il barra mill-qalb ippreservat (LVEF [*left ventricular ejection fraction*] >40%) biex jiġi 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 kardiovaskulari (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 baži ġew inkluzi fl-ittestjar ta' konferma. It-terapija fil-linja baži kienet tinkeludi inibituri ta' ACE/imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin/inibitor tar-riċetturi ta' angiotensin u ta' neprilisin (80.7%), imblokkaturi tar-riċetturi beta (86.3%), antagonisti tar-riċetturi tal-mineralokortikoidi (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'et-ṭarġi medja ta' 71.9 snin (medda: 22-100 sena), 43.0% kellhom 75 sena jew aktar. 75.9% tal-popolazzjoni tal-istudju kien Bojod, 13.8% Asjatiċi u 4.3% Suwed/Amerikani Afrikani. Fir-randomisation, 81.5% tal-pazjenti kienu NYHA klassi II, 18.1% kien klassi III u 0.3% kien 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 baži, l-eGFR medja kienet ta' 60.6 ml/min/1.73 m² 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' $\geq 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$, 26.1% ta' 45 sa $< 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$, 18.6% ta' 30 sa $< 45 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ u 4.9% 20 sa $< 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$.

Empagliflozin kien superjuri fit-tnaqqis tar-riskju tal-punt finali primarju kompost ta' mewt kardiovaskulari 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 ghall-punt finali primarju kompost, il-komponenti tiegħu u ż-żewġ punti finali sekondarji ewlenin inkluži fl-ittestjar konfurmatorju spesifikat minn qabel

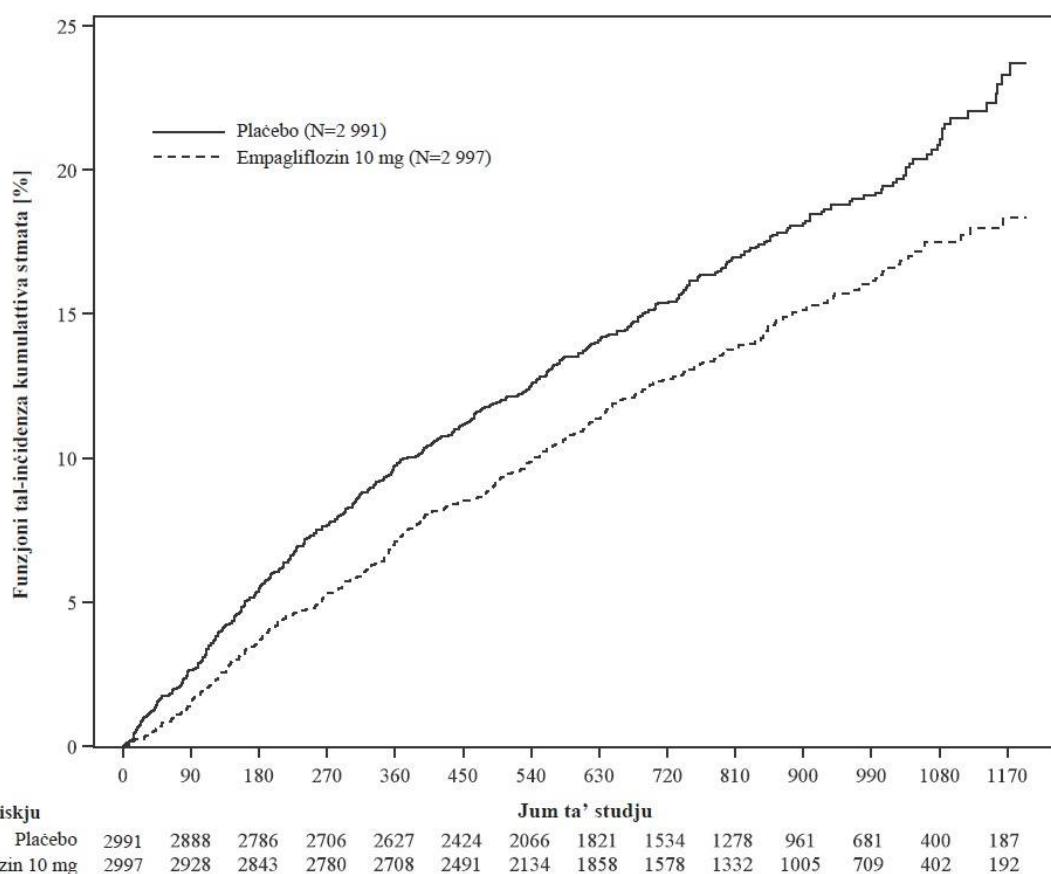
	Plaċebo	Empagliflozin 10 mg
N	2 991	2 997
Żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew HHF, N (%)	511 (17.1)	415 (13.8)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		0.79 (0.69, 0.90)
Valur p għas-superiorità		0.0003
Mewt CV, N (%)	244 (8.2)	219 (7.3)
Proporzjon ta' periklu vs. plaċebo (CI ta' 95%)*		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 (kardiovaskulari), HHF = hospitalisation for heart failure (dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb), eGFR = Estimated glomerular filtration rate (Rata stmatu ta' filtrazzjoni glomerulari), CKD EPI = Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation (Ekwazzjoni ta' kollaborazzjoni tal-epidemjologija ta' marda kronika tal-kliewi)

* Avvenimenti ta' mewt CV u HHF gew aġġudikati minn kumitat indipendenti ta' avvenimenti kliniči u analizzati abbaži tal-grupp randomised.

**L-inklinazzjoni tal-eGFR giet analizzata abbaži tal-grupp ittrattat. L-interċettazzjoni hija -0.18 ml/min/1.73 m² ghall-plaċebo u -3.02 ml/min/1.73 m² għal empagliflozin. L-interċettazzjoni tirrappreżenta l-effett akut fuq l-eGFR filwaqt li l-inklinazzjoni tirrappreżenta l-effett fit-tul.

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



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

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 $\geq 20 - < 45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$; jew eGFR $\geq 45 - < 90 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ bi proporzjon ta' albumina fl-awrina ghall-krejatinina (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*) $\geq 200 \text{ mg/g}$) 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 sostnuta fl-eGFR ta' $\geq 40\%$ mir-randomisation, eGFR sostnuta $< 10 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, jew mewt tal-kliewi) jew mewt CV. L-ewwel okkorrenza ta' dħul fl-isptar minħabba insufficjenza tal-qalb jew mewt CV, dħul l-isptar minħabba kwalunkwe kawża (l-ewwel u rikorrenti), u mortalità kkawżata minn kwalunkwe kawża ġew inkluži fl-ittestjar konfirmsatorju. It-terapija fil-linjal baži 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 kienet 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 kien Bojod, 36.2% Ażjatiċi u 4.0% Suwed/Amerikani Afrikani.

Fil-linjal baži, l-eGFR medja kienet ta' $37.3 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, 21.2% tal-pazjenti kellhom eGFR ta' $\geq 45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, 44.3% ta' 30 sa $< 45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ u 34.5% ta' $< 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ inkluži 254 pazjent b'eGFR ta' $< 20 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$. 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 inaqqsas ir-riskju tal-punt finali primarju kompost ta' progressjoni tal-marda tal-kliewi jew mewt CV meta mqabbel mal-plačebo (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 inkluži fl-it-testjar konfermatorju speċifikat minn qabel u l-komponenti tiegħi

	Plačebo	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-ahħar stadju* (ESKD, <i>end-stage kidney disease</i>), jew mewt tal-kliewi) jew mewt CV, N (%)	558 (16.9)	432 (13.1)
Proporjon ta' periklu vs. plačebo (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)
Proporjon ta' periklu vs. plačebo (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)
Proporjon ta' periklu vs. plačebo (CI ta' 95%)		0.69 (0.56, 0.84)
Valur p		0.0003
Mewt tal-kliewi, N (%)**	4 (0.1)	4 (0.1)
Proporjon ta' periklu vs. plačebo (CI ta' 95%)		
Valur p		
Mewt CV, N (%)	69 (2.1)	59 (1.8)
Proporjon ta' periklu vs. plačebo (CI ta' 95%)		0.84 (0.60, 1.19)
Valur p		0.3366
ESKD jew Mewt CV, N (%)#	217 (6.6)	163 (4.9)
Proporjon ta' periklu vs. plačebo (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
Proporjon ta' periklu vs. plačebo (CI ta' 99.03%)		0.86 (0.75, 0.98)

Valur p		0.0025
---------	--	--------

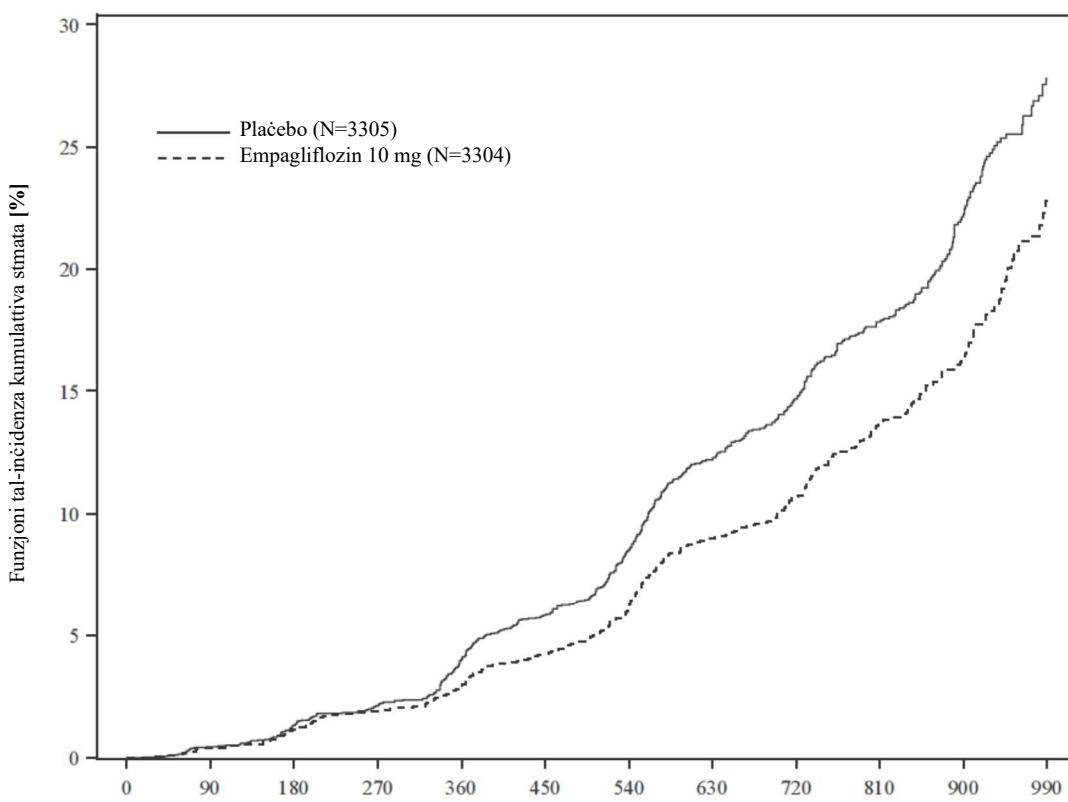
CV = *cardiovascular* (kardjovaskulari), HHF = *hospitalisation for heart failure* (dhul l-isptar minhabba insufficjenza tal-qalb), eGFR = *Estimated glomerular filtration rate* (Rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari)

* Marda tal-kliewi fl-ahħar stadju (ESKD, *end-stage kidney disease*) hija definita bhala l-bidu ta' dijalisi ta' manteniment jew meta wieħed jircievi trapjant tal-kliewi.

** Kien hemm ftit wisq avvenimenti ta' mewt tal-kliewi biex jiġi kkalkulat proporzjon ta' periklu affidabbi.

Definit minn qabel bhala wieħed miż-żewġ kriterji ta' twaqqif fl-analiżi interim ippjanata minn qabel.

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



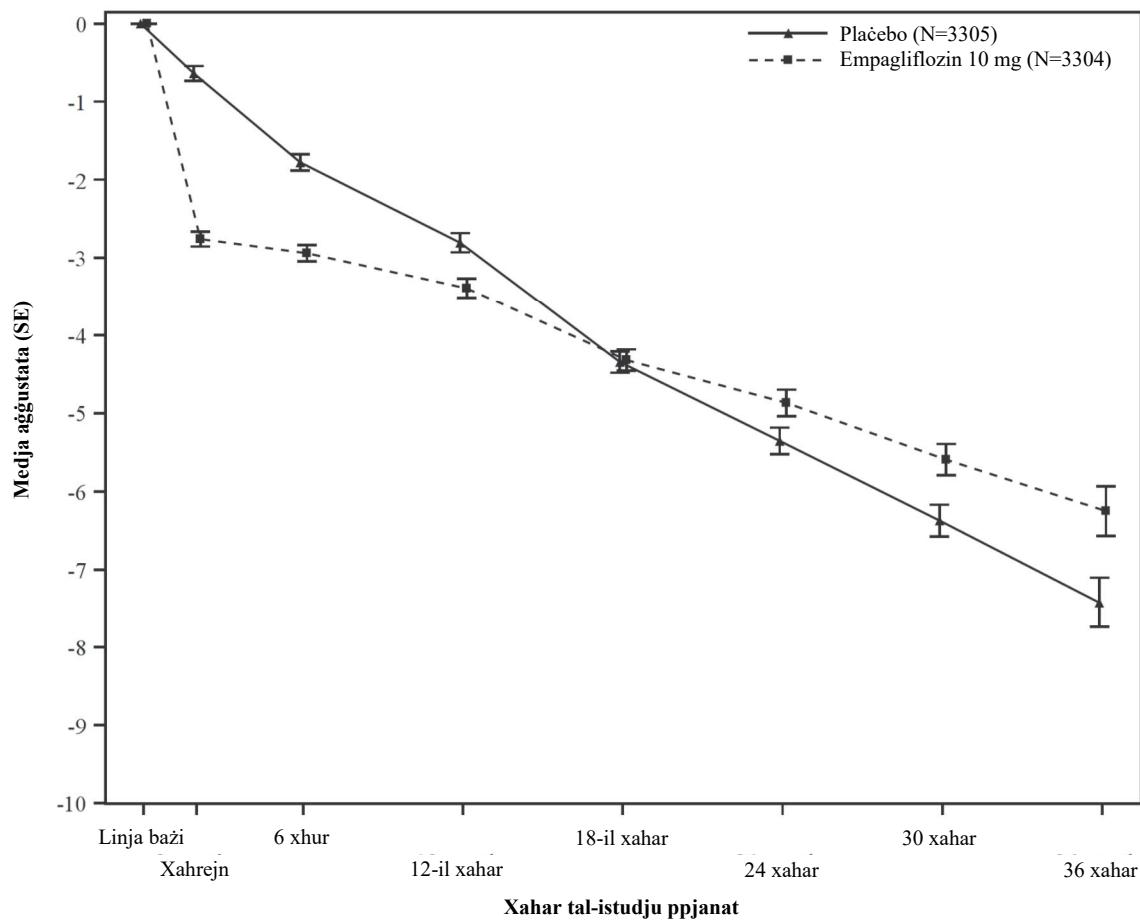
Pazjenti f'riskju

Placebo	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 specifikati minn qabel, inkluži 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 čar f'pazjenti b'livelli ogħla ta' albuminurja.

Matul it-trattament, it-tnaqqis tal-eGFR maž-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 m²/sena (CI ta' 95% 1.16, 1.59), abbaži ta' analiżi specifikata minn qabel tal-kejl kollu tal-eGFR meħud miż-żjara ta' xahrejn saż-żjara ta' segwitu finali. Pazjenti ttrattati b'empagliflozin esperenzaw tnaqqis inizjali fl-eGFR li reġgħet lura lejn il-linja baži 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 maž-žmien*



*Riżultati tal-eGFR (CKD-EPI) ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) MMRM maž-žmien – grupp randomised.

Popolazzjoni pedjatrika

Dijabete mellitus tat-tip 2

L-effikacija klinika u s-sigurtà ta' empagliflozin (10 mg b'zieda 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'diabete mellitus tat-tip 2 fi studju kkontrollat bil-plaċebo (DINAMO) fuq medda ta' 26 ġimgha, b'perjodu ta' estensjoni tas-sigurtà għal perjodu sa 52 ġimgha. Terapiji fl-isfond bħala żieda mad-dieta u l-eżercizzju 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'ġimħa 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 ghall-Mediċini rrinunzzjat ghall-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-farmakokinetici ta' empagliflozin kienu kkaratterizzati b'mod estensiv f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2. Wara l-ghoti mill-ħalq, empagliflozin ġie assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plažma f'medjan ta' t_{max} li seħħew 1.5 sħigħat wara d-doża. Minn hemm 'il quddiem, il-konċentrazzjonijiet fil-plažma naqsu f'manjiera bifażika b'fażi rapida ta' distribuzzjoni u fażi terminali relattivament bil-mod. Il-plažma 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-esponent sistemiku ta' empagliflozin żidied f'manjiera proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetici ta' doża waħda u tal-istat fiss ta' empagliflozin kienu simili li jissu ġerixxi farmakokinetici lineari fir-rigward tal-ħin. Ma kienx hemm differenzi klinikamenti rilevanti fil-farmakokinetici ta' empagliflozin bejn voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

L-ghoti ta' empagliflozin 25 mg wara teħid ta' ikla b'ħafna xaħam u ħafna kaloriji rriżulta f'esponentit 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-farmakokinetici 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-ghoti ta' soluzzjoni orali ta' [^{14}C]-empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, it-tqassim ta' ċelluli ħumor tad-demm kien madwar 37% u t-twahħil mal-proteini fil-plažma kien ta' 86%.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Abbaži tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali apparenti ta' empagliflozin kienet stmat li hi ta' 12.4 sħigħat u t-tnejħija orali apparenti kienet ta' 10.6 l/siegħa. Il-varjabilitajiet bejn individwu u iehor u dawk residwali għat-tnejħija orali ta' empagliflozin kienu 39.1% u 35.8% rispettivament. B'dożagg ta' darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plažma fi stat fiss ta' empagliflozin intlahqu sal-ħames doża. B'mod konsistenti mal-half-life, sa 22% akkumulazjoni, fir-rigward ta' AUC tal-plažma, ġiet osservata fl-istadju fiss. Wara l-ghoti ta' doża orali ta' soluzzjoni ta' [^{14}C] empagliflozin lil voluntiera b'saħħithom, madwar 96% tar-radjuattività marbuta mal-mediċina ġiet eliminata fl-ippurgar (41%) jew fl-awrina (54%). Il-maġgoranza ta' radioattività marbuta mal-mediċina rkuprata mill-ippurgar kienet tal-mediċina oriġinali li ma nbidlietx u madwar nofs ir-radioattività marbuta mal-mediċina li ġiet eliminata mill-urina kienet tal-mediċina oriġinali mhux mibdula.

Popolazzjoni ġej speċjali

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Indeboliment tal-fwied

F'ivididwi 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'ivididwi b'funzjoni tal-kliewi normali.

Indiči tal-Piż tal-Ġisem (BMI)

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

Generu Sesswali

Il-ġeneru sesswali ma kelle l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetici ta' empagliflozin abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Razza

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

Anzjani.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studju pedjatriku ta' Faži 1 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' empagliflozin (5 mg, 10 mg u 25 mg) fi tfal u adolexxenti b'età ta' ≥ 10 snin sa <18-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-risponsi farmakokinetici u farmakodinamici osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f'individui adulti.

Studju pedjatriku ta' Faži 3 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika (bidla fl-HbA1c mil-linja bazi) ta' empagliflozin 10 mg b'žieda 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-esponenttal u r-rispons kienet b'mod globali komparabbli fl-adulti u fit-tfal u l-adolexxenti. L-ġhoti orali ta' empagliflozin wassal għal esponenttal fil-medda osservata f'pazjenti adulti.

Il-konċentrazzjonijiet minimi geometriċi medji u l-konċentrazzjonijiet geometriċi medji osservati 1.5 sigħat wara l-ġhoti 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-bnadmin.

Fi studji dwar it-tossiċità li damu sejrin għal żmien twil fannimali 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-maġgioranza tat-tossiċita kienet marbuta ma' farmakoloġija sekondarja relatata ma' telf ta' glukosju urinarju u żbilanci fl-elettroliti li jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fix-xaham tal-ġisem, žieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidrazzjoni, tnaqqis ta' glukosju fis-serum u židiet f'parametri oħra fis-serum li jirriflettu żieda fil-metabolizmu ta' proteini u glukoneoġenesi, bidliet urinarji bħal polijurja u glukosurja, u bidliet mikroskopici li jinkludu mineralizzazzjoni fil-kliewi u xi tessuti rotob u vaskulari. Evidenza mikroskopika fuq l-effetti ta'

farmakologija esaġerata fuq il-kliewi li ġiet osservata f'xi speci kienet tinkludi twessiġħ 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 sejjjer sentejn dwar il-karċinoġeniċità, empagliflozin ma žiedx l-inċidenza ta' tumuri ffirien nisa sal-ogħla doża ta' 700 mg/kg/jum, li jikkorispodi għal madwar 72 darba l-esponiment AUC massimu kliniku t'empagliflozin. F'firien irgħi, ġrieħi proliferattivi vaskulari beninni marbuta mat-trattament (emangjomas) tal-ġenqud limfatiku mesenteriku kienu osservati fl-ogħla doži, imma mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorispodi 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 tikkorispodi 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 žiedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden nisa sa doži ta' 1 000 mg/kg/jum, li jikkorispodi għal madwar 62 darba l-esponiment kliniku massimu ta' empagliflozin. Empagliflozin induċa tumuri tal-kliewi fi ġrieden irgħi f'doża ta' 1 000 mg/kg/jum, imma mhux f'doża ta' 300 mg/kg/jum, li tikkorispodi 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 rottà tal-kliewi li mhix riflettiva għall-bniedem. It-tumuri renali fil-ġrieden irgħi huma kkonsidrati li mhix riflettiva għall-bniedem.

Empagliflozin ma wera l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità jew l-iżvilupp embrijoniku bikri, f'esponenti suffiċjentement eċċessivi mill-esponiment fil-bniedem wara dozi terapewtiċi. Empagliflozin li nghata waqt il-perijodu ta' organogenesi ma kienx teratoġeniku. F'doži tossiċi għall-omm biss, empagliflozin ikkaġġuna wkoll għadam tar-riġlejn jew dirghajn mghawga fil-far u telf embrijofetali fil-fenek.

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

Fi studju dwar it-tosseċċità 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 hafifa 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 kienet assenti wara perjodu ta' rkupru mingħajr mediciċina ta' 13-il- ġimgħa.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Crocarmellose 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 medċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fi

Folji perforati ta' doža 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 mikṣija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar iehor

Kull fdal tal-prodott medċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet lokali.

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

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

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

Jardiance 10 mg pilloli mikṣija 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 mikṣija 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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Mejju 2014
Data tal-aħħar tiġid: 14 ta' Frar 2019

10. DATA TA' REVIŽJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi 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-Grecja

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 medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla 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-UŽU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

RMP aċċornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Jardiance 10 mg pilloli miksija b'rita
empagliflozin

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

Kull pillola fiha 10 mg empagliflozin.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fiha lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Germanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQE明媚 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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jardiance 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Jardiance 10 mg pilloli
empagliflozin

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Jardiance 25 mg pilloli miksijsa b'rita
empagliflozin

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

Kull pillola fiha 25 mg ta' empagliflozin.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fiha lactose, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGRID FIS-SUQ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Germanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGRID 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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****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

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

Folji (perforati)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Jardiance 25 mg pilloli
empagliflozin

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

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Jardiance 10 mg pilloli mikṣija b'rita Jardiance 25 mg pilloli mikṣija 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-ispizjar 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 sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex 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 taħżeen 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 msejha 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 mediciċini 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 bhall-insulina.

Jardiance jaħdem billi jimbløkka l-proteina SGLT2 fil-kliewi. Dan jikkawża li z-zokkor fid-demm (glucose) jiġi mneħħi fl-awrina tiegħek. B'hekk, Jardiance inaqqa 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-ispizjar 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' hajja tiegħek. Jekk ikollok id-dijabete ta' tip 2, il-frixa tiegħek ma tagħmilx bizzżejjed insulina biex tikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek, u ġismek mhux kapaċi juža l-insulina b'mod effettiv. Dan jirriżulta flivelli għolja ta' glukosju fid-demm tiegħek li jista' jwassal għal problemi medici bhal problemi marbuta mal-qalb, mard tal-kliewi, tagħma, u cirkolazzjoni batuta b'dirghajk u riġlejk.

X'inhi insuffiċjenza tal-qalb?

Insuffiċjenza tal-qalb iseħħi meta l-qalb tkun dghajfa wisq jew iebsa wisq u ma tkunx tista' taħdem tajjeb. Dan jista' jwassal għal problemi medici serji u għal bżonn ta' kura fl-isptar. L-iktar sintomi komuni ta' insuffiċjenza tal-qalb huma li thossok bla nifs, thossok għajjen jew għajjen hafna l-hin kollu, u nefha fl-għekkiesi.

Jardiance jgħin biex jipproteġi lil qalbek milli tiddgħajje 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 jitil fu l-kapaċită tagħhom li jnaddfu u jiffilraw id-demm kif suppost. Dan jista' jwassal għal problemi medici serji bħal riġlejn minfuħin, insuffiċjenza tal-qalb jew il-htiega ta' kura fi sptar.

Jardiance jgħin jipproteġi l-kliewi tiegħek milli jitil fu l-funzjoni tagħhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Jardiance

Tiħux Jardiance

- jekk inti allergiku 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:

Ketoacidosi

- jekk ikollok telf ta' piż f'daqqa, thossok imdardar jew tirremetti, u ġiġi fl-istonku, għatx eċċessiv, nifs mgħażżeġ u fil-fond, konfużjoni, ngħas jew għejja mhux tas-soltu, riha ġelwa man-nifs, toghma ġelwa jew metallika f'halqek jew riha differenti tal-awrina jew l-gharaq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidosi" – 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 ketoacidosi jista' jiżid b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidrazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew bżonn ikbar ta' insulinina minħabba kirurgija maġġuri jew mard serju.

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 jipprodux 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 mediciċi li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] jew li jbaxxu l-pressjoni
- jekk għandek 75 sena jew aktar.
- Sinjalib possibbli huma elenkti f'sejjon 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' wǵiġi, sensittivitā, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiflahx. Dawn is-sintomi jistgħidu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iż-żda serja jew sahansitra ta' periklu ghall-ħajja, msejha fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi trattata immedjatament.

Kura tas-saqajn

Bhal fil-każ tal-pazjenti dijabetiċi kollha, huwa importanti li tiċċekkja saqajk regolarmen u li taderixxi ma' kull parir ieħor dwar il-kura tas-saqajn mogħiġi mill-professionista tal-kura tas-saħħha tiegħek.

Funzjoni tal-kliewi

Il-kliewi tiegħek għandhom jiġi cċekk-jati qabel tibda tieħu u waqt li tkun qed tieħu din il-mediciċina.

Glukosju fl-urina

Minħabba l-mod ta' kif taħdem din il-mediciċina, l-urina tiegħek ser tirriżulta pozittiva għaż-żokkor waqt li tkun qed tieħu din il-mediciċina.

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.

Mediciċini oħra u Jardiance

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħad dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediciċini oħra. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk qed tieħu xi mediciċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Jardiance. Sinjalib possibbli li tkun qed titlef ħafna fluwidu mill-ġisem tiegħek huma elenkti f'sejjon 4.
- Jekk qed tieħu mediciċini oħra li jnaqqas l-ammont ta' zokkor fid-demmin tiegħek bħall-insulina jew mediciċina ta' tip "sulphonylurea". It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqas id-doža ta' dawn il-mediciċini l-oħra, sabiex jevita li jkollok livelli ta' zokkor fid-demmin baxxi wisq (ipogliċemija).
- jekk qed tieħu l-lithium għax Jardiance jista' jnaqqas l-ammont ta' lithium fid-demmin tiegħek.

Tqala u treddiġi

Jekk inti tqila jew qed treddi', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbijja, itlob il-pari tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediciċina. Tużax Jardiance jekk inti tqila. Mhux magħruf jekk Jardiance jikkagħunax īxsara lit-tarbija li għadha ma tweliditx. Tużax Jardiance jekk qed treddi'. Mhux magħruf jekk Jardiance jgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Li tieħu Jardiance flimkien ma' medicini msejħa sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża livelli ta' zokkor fid-demmin baxxi wisq (ipogliċemija), li jistgħu joħloqu sintomi bħal roghħda, għaraq u bidla fil-vista, u jista' jaftieġ biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew tuża għodod jew makkinarju, jekk thossox stordut waqt li qed tieħu Jardiance.

Jardiance fih lactose.

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

Jardiance fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘hielsa mis-sodium’.

3. Kif għandek tieħu Jardiance

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

Kemm għandek tieħu

- Id-doža rakkodata 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-doža għal 25 mg darba kuljum, jekk meħtieg biex jgħin jikkontrolla z-zokkor fid-demmin tiegħek.
- It-tabib tiegħek jista' jillimita d-doža għal 10 mg darba kuljum jekk ikollok problemi bil-kliewi.
- It-tabib tiegħek ser jordnalek il-qawwa li hi tajba għalik. Tibdilx id-doža 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' jaġħik 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-saħħha tiegħek.

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

Jekk tieħu Jardiance aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Jardiance

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

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

Jekk tieqaf tieħu Jardiance

Tiqafx tieħu Jardiance qabel ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel. Jekk għandek dijabete mellitus tat-tip 2, il-livelli taz-zokkor fid-demmin tiegħek jiżidiedu 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'kulhadd.

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:

- nefha fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien, jew geržuma li tista' twassal għal diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla'

Ketoaċidosi, li tfegg 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'):

- zieda fil-livelli ta' "korpi ketaċonici" fl-awrina jew fid-demmm tiegħek
- telf malajr fil-piż
- thossock ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx
- uġiġħ fl-istonku
- ikollok ħafna għatx
- in-nifs ikun mghażżeen u fil-fond
- konfużjoni
- nghas jew għejja mhux normali
- in-nifs jinxtam hēlu, togħma ġelwa jew metallika fħal-qek jew riha differenti tal-awrina jew l-ġħaraq.

Dan jista' jseħħi irrispettivament mil-livell ta' glukożju fid-demmm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf temporanġament jew b'mod permanenti t-trattament tiegħek b'Jardiance.

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

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

Jekk tieħu Jardince ma' mediċina oħra li tista' tikkäġuna livell ta' z-zokkor fid-demmm jaqa', bħal sulphonylurea jew insulin, ir-riskju li jkollok zokkor fid-demmm baxx hu ogħla. Is-sinjal li ġiġi tħalli ta' zokkor fid-demmm baxx jistgħu jinkludu:

- roghda, għaraq, thossock anzujuż jew konfuż, qalb thabba bil-qawwi.
- ġuħ kbir, uġiġħ ta' ras

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

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

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

- sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-urina
- urina li tidher mċajpra
- uġiġħ fil-pelvi, jew uġiġħ f'nofs id-dahar (meta l-kliewi jkunu infettati)

Htiega 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' infel-żorrha 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-sinjalji ta' deidrazzjoni mhumiex speċifiċi, iżda jistgħu jinkludu:

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

Effetti sekondarji oħra waqt li qed tieħu Jardiance:

Komuni

- infel-żorrha ġenitali kkawżata minn fungi (traxx)
- tgħaddi aktar urina mis-soltu jew teħtieg li tgħaddi aktar urina mis-soltu
- hakk
- raxx jew ġilda ħamra - dan jista' jkun bil-ħakk u jinkludi ħotob ibbzuzzati, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- għatx
- testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-livelli ta' xaham fid-demm (kolesterol) fid-demm tiegħek
- stitkezza

Mhux komuni

- urtikarja
- titqanżah jew uġiġi biex tbattal il-bużżeqqieqa 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, infel-żorrha 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 mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendici V*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Jardiance

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx 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 hażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjalji ta' tbagħħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex ta' żu. 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, mžaqquin 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 mžaqquin fuq żewġ naħat. Għandhom "S25" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma 11.1 cm 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-Grecja

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 jogħġibok 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
Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Tel: +359 2 958 79 98

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

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

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

Lilly Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 6172 273 2222

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

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

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

Lilly S.A.
Tel: +34 91 663 50 00

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

Lilly France SAS
Tél: +33 1 55 49 34 34

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

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 412 66 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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 1 661 4377

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

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