

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jardiance 10 mg филмирани таблетки

Jardiance 25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Jardiance 10 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин (empagliflozin).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа лактоза монохидрат, която съответства на 154,3 mg лактоза, безводна.

Jardiance 25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин (empagliflozin).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа лактоза монохидрат, която съответства на 107,4 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Jardiance 10 mg филмирани таблетки

Кръгла, бледожълта, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове с вдлъбнато релефно означение „S10“ от едната страна и логото на Boehringer Ingelheim от другата страна (диаметър на таблетката: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg филмирани таблетки

Овална, бледожълта, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „S25“ от едната страна и логото на Boehringer Ingelheim от другата страна (дължина на таблетката: 11,1 mm, ширина на таблетката 5,6 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Захарен диабет тип 2

Jardiance е показан при възрастни и деца на възраст 10 и повече години за лечение на недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения

- като монотерапия в случаи, когато употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост
- в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет

За резултати от проучвания с оглед комбиниране на терапии, ефекти върху гликемичния контрол, сърдечносъдови и бъбречни събития и проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

Сърдечна недостатъчност

Jardiance е показан при възрастни за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност.

Хронично бъбречно заболяване

Jardiance е показан при възрастни за лечение на хронично бъбречно заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Захарен диабет тип 2

Препоръчителната начална доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно за монотерапия и комбинирано лечение с добавяне към други лекарствени продукти за лечение на диабет. При пациенти, които понасят емпаглифлозин 10 mg веднъж дневно, които са с $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ и се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде повишена до 25 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е 25 mg (вж. по-долу и точка 4.4).

Сърдечна недостатъчност

Препоръчителната доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно.

Хронично бъбречно заболяване

Препоръчителната доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно.

Всички показания

Когато емпаглифлозин се използва в комбинация със сулфониурейни производни или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза сулфониурейно производно или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ако пациентът пропусне една доза, трябва да я приеме веднага щом си спомни. Не трябва обаче да се приема двойна доза в същия ден.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради ограничения опит не се препоръчва да се започва лечение с емпаглифлозин при пациенти с $eGFR < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

При пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ дневната доза емпаглифлозин е 10 mg.

При пациенти със захарен диабет тип 2 ефикасността на емпаглифлозин за понижаване на нивата на глюкозата е намалена при пациенти с $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ и вероятно липсва при пациенти с $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Поради това, ако $eGFR$ падне под $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, трябва да се обмисли допълнително лечение за намаляване на нивата на глюкозата, ако е необходимо (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Експозицията на емпаглифлозин при пациенти с тежко чернодробно увреждане е повишена. Терапевтичният опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане е ограничен и по тази причина не се препоръчва употреба при тази популация (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск от хиповолемия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Препоръчителната начална доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно. При пациенти, които понасят добре емпаглифлозин 10 mg веднъж дневно и се нуждаят от допълнителен гликемичен контрол, дозата може да се увеличи до 25 mg веднъж дневно (вж. точки 5.1 и 5.2). Липсват данни за деца с eGFR <60 ml/min/1,73 m² и деца на възраст под 10 години.

Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при лечение на сърдечна недостатъчност или при лечение на хронично бъбречно заболяване при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките може да се приемат със или без храна; трябва да се гълтат цели с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Емпаглифлозин не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 (вж. „Кетоацидоза“ в точка 4.4).

Кетоацидоза

Случаи на кетоацидоза, включително животозастрашаващи и случаи с летален изход, са докладвани при пациенти със захарен диабет, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително емпаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е вероятно кетоацидоза да се развие при по-високи дози емпаглифлозин. Въпреки че кетоацидоза е по-малко вероятно да възникне при пациенти без захарен диабет, има съобщения за случаи и при такива пациенти.

Рискът от кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, болки в корема, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При проява на тези симптоми, пациентите трябва незабавно да бъдат оценени за кетоацидоза, независимо от нивото на кръвната захар.

При пациенти, при които кетоацидоза се подозира или е диагностицирана, лечението с емпаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с емпаглифлозин може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с емпаглифлозин, трябва да се вземат под внимание факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Наблюдавани са продължителна кетоацидоза и продължителна глюкозурия при емпаглифлозин. Кетоацидозата може да продължи по-дълго след прекратяването на емпаглифлозин, отколкото се очаква от плазмения полуживот (вж. точка 5.2). Независими от емпаглифлозин фактори като недостиг на инсулин могат да са причина за продължителни периоди на кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск от развитие на кетоацидоза, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти със захарен диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишени нужди от инсулин поради остро протичаща болест, операции или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, инхибиторите на SGLT2 трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечението с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за кетоацидоза по време на лечение със SGLT2 инхибитор, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Jardiance не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1. Данните от програмата за клинично изпитване при пациенти с диабет тип 1 показват повишена честота на кетоацидоза, която често възниква при пациенти, лекувани с емпаглифлозин 10 mg и 25 mg като допълнение към инсулин, в сравнение с плацебо.

Бъбречно увреждане

Поради ограничения опит не се препоръчва да се започва лечение с емпаглифлозин при пациенти с $eGFR < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

При пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ дневната доза емпаглифлозин е 10 mg (вж. точка 4.2).

Ефикасността на емпаглифлозин за понижаване на нивата на глюкозата е зависима от бъбречната функция и е намалена при пациенти с $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, и вероятно липсва при пациенти с $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. точка 4.2, 5.1 и 5.2).

Проследяване на бъбречната функция

Препоръчва се оценка на бъбречната функция както следва:

- преди започване на лечение с емпаглифлозин и периодично по време на лечение, т.е. поне веднъж годишно (вж. точка 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2);
- преди включване на някакъв друг лекарствен продукт, който би имал негативно влияние върху бъбречната функция.

Риск от хиповолемия

Въз основа на механизма на действие на инхибиторите на SGLT2, осмотичната диуреза, която съпътства глюкозурията, може да доведе до умерен спад на кръвното налягане (вж. точка 5.1). По тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти, за които индуцираният от емпаглифлозин спад на кръвното налягане може да представлява риск, като пациенти с известно сърдечносъдово заболяване, такива на антихипертензивно лечение или с анамнеза за хипотония, или на възраст 75 години и повече.

При наличие на състояния, които могат да доведат до загуба на течности (напр. стомашно-чревна болест), се препоръчва внимателно проследяване на обема на кръвта (напр. клиничен преглед, измерване на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително хематокрит) и електролитите при пациентите, приемащи емпаглифлозин. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с емпаглифлозин до коригиране на загубите на течности.

Старческа възраст

Ефектът на емпаглифлозин върху екскрецията на глюкоза с урината е свързан с осмотична диуреза, което би могло да повлияе общата хидратация. Възможно е пациентите на 75 години и по-възрастни да имат повишен риск от хиповолемия. Повече пациенти на лечение с емпаглифлозин са развили свързани с хиповолемия нежелани реакции, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). По тази причина е необходимо да се обърне специално внимание на приема на течности при тези пациенти, в случай на едновременно приложение на лекарствени продукти, които могат да доведат до хиповолемия (напр. диуретици, АСЕ-инхибитори).

Усложнени инфекции на пикочните пътища

Случаи на усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит и уросепсис, са съобщени при пациентите на лечение с емпаглифлозин (вж. точка 4.8). Трябва да се има предвид временно прекъсване на приема на емпаглифлозин при пациенти с усложнени инфекции на пикочните пътища.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурниер) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори, включително емпаглифлозин. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитват комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Fournier, Jardiance трябва да се прекрати и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Ампутации на долен крайник

Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите, както всички пациенти с диабет, да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробно увреждане при клинични изпитвания с емпаглифлозин. Не е установена причинно-следствена връзка между емпаглифлозин и чернодробно увреждане.

Повишен хематокрит

При лечение с емпаглифлозин се наблюдава повишение на хематокрита (вж. точка 4.8). Пациенти с изразени повишения на хематокрита трябва да бъдат наблюдавани и изследвани за подлежащо хематологично заболяване.

Хронично бъбречно заболяване

За пациентите с албуминурия може да има по-голяма полза от лечението с емпаглифлозин.

Инфилтративно заболяване или стрес-индуцирана (такокубо) кардиомиопатия

Не са провеждани проучвания специално при пациенти с инфилтративно заболяване или стрес-индуцирана (такокубо) кардиомиопатия. Затова ефикасността при тези пациенти не е установена.

Лабораторна оценка на урината

Поради механизма на действие, пациентите, които приемат Jardiance, ще имат положителни тестове за глюкоза в урината.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглицитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерването на 1,5-AG е ненадежно при оценката на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Препоръчва се използването на алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Лактоза

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Емпаглифлозин може да засили диуретичния ефект на тиазидните и бримковите диуретици и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози като сулфонилуреини производни, могат да повишат риска от хипогликемия. По тази причина може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия при употребата им в комбинация с емпаглифлозин (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху емпаглифлозин

In vitro данните показват, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин 5'-дифосфоглюкуронилтрансферазите UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, и UGT2B7. Емпаглифлозин е субстрат на човешките ъптейк транспортери OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не и на OAT1 и OCT2. Емпаглифлозин е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp) и на BCRP (протеина на резистентност на рак на гърдата, breast cancer resistance protein).

Едновременното приложение на емпаглифлозин с пробеницид, инхибитор на UGT ензимите и OAT3 води до повишаване на пиковите плазмени концентрации (C_{max}) на емпаглифлозин с 26% и на площта под кривата на плазмена концентрация/време (AUC) с 53%. Тези промени не се считат за клинично значими.

Не е проучен ефектът на индуциране на UGT (напр. индуциране от рифампицин или фенитоин) върху емпаглифлозин. Не се препоръчва едновременно лечение с известни индуктори на UGT ензимите поради евентуален риск от намаляване на ефикасността. Ако трябва едновременно да се прилага индуктор на тези UGT ензими, е уместно да се проследява гликемичният контрол, за да се оцени отговорът към Jardiance.

Едно проучване за взаимодействията с гемфиброзил (*in vitro* инхибитор на OAT3 и OATP1B1/1B3 транспортерите) показва, че след едновременно приложение $C_{\max}$ на емпаглифлозин се повишава с 15%, а AUC се повишава с 59%. Тези промени не се считат за клинично значими.

Инхибирането на OATP1B1/1B3 транспортерите при едновременно приложение на рифампицин води до 75% повишение на $C_{\max}$ и 35% повишение на AUC на емпаглифлозин. Тези промени не се считат за клинично значими.

Експозицията на емпаглифлозин е сходна със или без едновременно приложение на верапамил (инхибитор на P-гр), което показва, че инхибирането на P-гр не оказва клинично значим ефект върху емпаглифлозин.

Проучванията за взаимодействията показват, че фармакокинетиката на емпаглифлозин не се повлиява при едновременно приложение с метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглипин, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, симвастатин, тораземид и хидрохлоротиазид.

Ефекти на емпаглифлозин върху други лекарствени продукти

Емпаглифлозин може да увеличи бъбречната екскреция на литий и нивата на литий в кръвта може да се понижат. Серумната концентрация на литий трябва да се проследява по-често след започване на лечение с емпаглифлозин и след промяна на дозата. Моля, насочете пациента към лекаря, предписващ литий, за проследяване на серумната концентрация на литий.

На база на *in vitro* проучвания, емпаглифлозин не инхибира, инактивира или индуцира CYP450 изоформите. Емпаглифлозин не инхибира UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. По тази причина се приема, че лекарствени взаимодействия, които включват основните CYP450 и UGT изоформи, с емпаглифлозин и едновременно прилагани субстрати на тези ензими, са малко вероятни.

Емпаглифлозин не инхибира P-гр в терапевтични дози. Въз основа на *in vitro* проучвания не се счита за вероятно емпаглифлозин да предизвика взаимодействия с активни вещества, които са субстрати на P-гр. Едновременно приложение на емпаглифлозин с дигоксин (субстрат на P-гр) води до 6% повишение на AUC и 14% повишение на $C_{\max}$ на дигоксин. Тези промени не се считат за клинично значими.

Емпаглифлозин не инхибира човешките ъптейк транспортери като OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* при клинично значими плазмени концентрации и следователно се приема, че лекарствени взаимодействия със субстратите на тези захващащи транспортери са малко вероятни.

Проучванията за взаимодействията, проведени при здрави доброволци, показват, че емпаглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглипин, линаглиптин, симвастатин, варфарин, рамиприл, дигоксин, диуретици и перорални контрацептиви.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на емпаглифлозин при бременни жени. Проучванията при животни показват, че емпаглифлозин преминава през плацентата в късните периоди на бременността в много ограничена степен, но не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с ранното ембрионално развитие. Проучванията при животни, обаче, показват вредни ефекти по отношение на постнаталното развитие (вж. Точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Jardiance по време на бременност.

Кърмене

Липсват данни при хора за екскрецията на емпаглифлозин в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на емпаглифлозин в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Jardiance не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани изпитвания с Jardiance за ефекта върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Jardiance повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия докато шофират и работят с машини, особено когато Jardiance се използва в комбинация със сулфонилурейни производни и/или инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Захарен диабет тип 2

Общо 15 582 пациенти със захарен диабет тип 2 са били включени в клинични проучвания за оценка на безопасността на емпаглифлозин, от които 10 004 са получавали емпаглифлозин, или като монотерапия, или в комбинация с метформин, сулфонилурейно производно, пиоглитазон, DPP-4 инхибитори или инсулин.

В 6 плацебо-контролирани проучвания с продължителност от 18 до 24 седмици са били включени 3 534 пациенти, от които 1 183 са били лекувани с плацебо и 2 351 с емпаглифлозин. Общата честота на нежелани събития при пациентите на лечение с емпаглифлозин е била сходна с тази при третираните с плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипогликемия при едновременно употреба със сулфонилурейно производно или инсулин (вж. описание на избрани нежелани реакции).

Сърдечна недостатъчност

Проучванията EMPEROR са включвали пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (N=3 726) и със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (N=5 985), лекувани с емпаглифлозин 10 mg или плацебо. Приблизително половината от пациентите са имали захарен диабет тип 2. Най-честата нежелана реакция според обобщения анализ на проучванията EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved е била хиповолемия (емпаглифлозин 10 mg: 11,4%. плацебо: 9,7%).

Хронично бъбречно заболяване

Проучването EMPA-KIDNEY е включвало пациенти с хронично бъбречно заболяване (N = 6 609), лекувани с 10 mg емпаглифлозин или плацебо. Около 44% от пациентите са имали захарен диабет тип 2. Най-честите нежелани събития в проучването EMPA-KIDNEY са подагра (емпаглифлозин - 7,0%, в сравнение с плацебо - 8,0%) и остро бъбречно увреждане (емпаглифлозин – 2,8%, в сравнение с плацебо – 3,5%), които са по-често съобщавани при пациенти на плацебо.

Общият профил на безопасност на емпаглифлозин е бил като цяло сходен при проучваните показания.

Табличен списък на нежелани реакции

Нежеланите реакции, класифицирани по системо-органен клас и предпочитани термини по MedDRA, съобщени при пациенти, получавали емпаглифлозин при плацебо-контролирани проучвания, са представени в таблицата по-долу (Таблица 1).

Нежеланите реакции са посочени по абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), или много редки ($< 1/10\,000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Списък на нежелани реакции от съобщения при плацебо-контролирани проучвания и от постмаркетинговия опит в табличен вид (MedDRA)

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>		Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции ^a Инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит и уросепсис) ^a		Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)*	
<i>Нарушения на метаболизм а и храненето</i>	Хипогликемия (при употреба заедно със сулфонил- урейни производни или инсулин) ^a	Жажда	Кетоацидоза [*]		
<i>Стомашно- чревни нарушения</i>		Запек			
<i>Нарушения на кожата и подкожнат а тъкан</i>		Сърбеж (генерализи- ран) Обрив	Уртикария Ангиедем		
<i>Съдови нарушения</i>	Хиповолемия ^a				
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Повишено уриниране ^a	Дизурия		Тубуло- интерстици- ален нефрит
<i>Изследвания</i>		Повишени серумни липиди ^a	Повишено ниво на креатинина в кръвта/пони- жена скорост на гломерулна филтрация ^a Повишен хематокрит ^a		

^a вижте подточката по-долу за допълнителна информация

* вижте точка 4.4

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

Честотата на хипогликемията зависи от основното лечение в отделните проучвания и е била

сходна за емпаглифлозин и плацебо като монотерапия, като допълнение към метформин, като допълнение към пиоглитазон със или без метформин, като допълнение към линаглиптин и метформин, като допълнение към стандартната терапия и за комбинацията от емпаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти в сравнение с такива, лекувани с емпаглифлозин и метформин като отделни компоненти. Забелязана е повишена честота при приложение като допълнение към метформин и сулфонилурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 16,1%, емпаглифлозин 25 mg: 11,5%, плацебо: 8,4%), допълнение към базален инсулин със или без метформин и със или без сулфонилурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 19,5%, емпаглифлозин 25 mg: 28,4%, плацебо: 20,6% през първите 18 седмици лечение, когато не е била възможна корекция на дозата на инсулина; емпаглифлозин 10 mg и 25 mg: 36,1%, плацебо 35,3% в хода на 78-седмичното проучване), и допълнение към инсулин MDI със или без метформин (емпаглифлозин 10 mg: 39,8%, емпаглифлозин 25 mg: 41,3%, плацебо: 37,2% по време на първоначалното 18-седмично лечение, когато не е било възможно да се адаптира схемата с инсулин; емпаглифлозин 10 mg: 51,1%, емпаглифлозин 25 mg: 57,7%, плацебо: 58% в хода на 52-седмичното изпитване).

В проучванията за сърдечна недостатъчност EMPEROR е наблюдавана сходна честота на хипогликемия, когато е използван като допълваща терапия към сулфонилурейно производно или инсулин (емпаглифлозин 10 mg: 6,5%, плацебо: 6,7%).

Тежка хипогликемия (събития, които изискват подпомагане)

В сравнение с плацебо не е наблюдавано повишение на тежката хипогликемия при лечение с емпаглифлозин като монотерапия, като допълнение към метформин, като допълнение към метформин и сулфонилурейно производно, като допълнение към пиоглитазон със или без метформин, допълнение към линаглиптин и метформин, като допълнение към стандартната терапия и за комбинацията от емпаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти в сравнение с такива, лекувани с емпаглифлозин и метформин като отделни компоненти. Забелязана е повишена честота при приложение като допълнение към базален инсулин със или без метформин и със или без сулфонилурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 0%, емпаглифлозин 25 mg: 1,3%, плацебо: 0% през първите 18 седмици лечение, когато не е била възможна корекция на дозата на инсулина; емпаглифлозин 10 mg: 0%, емпаглифлозин 25 mg: 1,3%, плацебо 0% в хода на 78-седмичното проучване), и допълнение към инсулин MDI със или без метформин (емпаглифлозин 10 mg: 0,5%, емпаглифлозин 25 mg: 0,5%, плацебо: 0,5% по време на първоначалното 18-седмично лечение, когато не е било възможно да се адаптира схемата с инсулин; емпаглифлозин 10 mg: 1,6%, емпаглифлозин 25 mg: 0,5%, плацебо: 1,6% в хода на 52-седмичното проучване).

В проучванията за сърдечна недостатъчност EMPEROR е наблюдавана тежка хипогликемия със сходна честота при пациенти със захарен диабет, когато са лекувани с емпаглифлозин и плацебо като допълваща терапия към сулфонилурейно производно или инсулин (емпаглифлозин 10 mg: 2,2%, плацебо: 1,9%).

Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции

По-често се съобщава за вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции при пациенти, лекувани с емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 4,0%, емпаглифлозин 25 mg: 3,9%) в сравнение с плацебо (1,0%). Тези инфекции се съобщават по-често при жени, лекувани с емпаглифлозин в сравнение с плацебо и разликата в честотата е по-малка при мъже. Гениталните инфекции са били леки или умерени по интензитет.

В проучванията за сърдечна недостатъчност EMPEROR честотата на тези инфекции е по-изразена при пациенти със захарен диабет (емпаглифлозин 10 mg: 2,3%; плацебо: 0,8%), отколкото при пациенти без захарен диабет (емпаглифлозин 10 mg: 1,7%; плацебо: 0,7%), когато са лекувани с емпаглифлозин, в сравнение с плацебо.

Има съобщения за случаи на фимоза/придобита фимоза съпътстващо с генитални инфекции, като в някои случаи се налага циркумцизия.

Повишено уриниране

Повишено уриниране (включително предварително определените термини полакиурия, полиурия и ноктурия) се наблюдава с по-голяма честота при пациенти, лекувани с емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 3,5%, емпаглифлозин 25 mg: 3,3%) в сравнение с плацебо (1,4%). Повишеното уриниране е било леко или умерено по интензитет. Честотата на съобщенията за ноктурия е сходна при плацебо и емпаглифлозин (<1%).

В проучванията за сърдечна недостатъчност EMPEROR повишено уриниране е наблюдавано със сходни честоти при пациенти, лекувани с емпаглифлозин и плацебо (емпаглифлозин 10 mg: 0,9%, плацебо 0,5%).

Инфекция на пикочните пътища

Общата честота на инфекция на пикочните пътища, за която се съобщава като нежелано събитие, е сходна при пациенти на лечение с емпаглифлозин 25 mg и плацебо (7,0% и 7,2%), и е по-висока при пациенти на лечение с емпаглифлозин 10 mg (8,8%). Подобно на плацебо, инфекция на пикочните пътища с емпаглифлозин се съобщава по-често при пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции на пикочните пътища. Интензивността (лека, умерена, тежка) на инфекцията на пикочните пътища е била сходна при пациенти на лечение с емпаглифлозин и с плацебо. Инфекция на пикочните пътища се съобщава по-често при жени на лечение с емпаглифлозин в сравнение с плацебо; при мъже няма разлика.

Хиповолемия

Общата честота на хиповолемия (включително предварително определените термини понижено кръвно налягане (измерено в амбулаторни условия), понижено систолно артериално налягане, дехидратация, хипотония, хиповолемия, ортостатична хипотония и синкоп) е сходна при пациенти на лечение с емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 0,6%, емпаглифлозин 25 mg: 0,4%) и плацебо (0,3%). Честотата на събитията на хиповолемия е била по-висока при пациенти на 75 години и по-възрастни, които са на лечение с емпаглифлозин 10 mg (2,3%) или емпаглифлозин 25 mg (4,3%), в сравнение с плацебо (2,1%).

Повишено ниво на креатинин в кръвта/понижена скорост на гломерулна филтрация

Общата честота на пациенти с повишено ниво на креатинина в кръвта и понижена скорост на гломерулна филтрация е била сходна между емпаглифлозин и плацебо (повишено ниво на креатинина в кръвта: емпаглифлозин 10 mg 0,6%, емпаглифлозин 25 mg 0,1%, плацебо 0,5%; понижена скорост на гломерулна филтрация: емпаглифлозин 10 mg 0,1 %, емпаглифлозин 25 mg 0%, 0,3% плацебо).

Първоначалните повишения на креатинин и първоначалните понижения на изчислената скорост на гломерулна филтрация при пациенти, лекувани с емпаглифлозин, са обикновено преходни по време на продължително лечение или обратими след прекратяване на лечението. В съответствие с това, в проучването EMPA-REG OUTCOME пациентите, лекувани с емпаглифлозин, имат първоначално понижение на eGFR (средно: 3 ml/min/1,73 m²). След това eGFR се запазва непроменена по време на продължително лечение. Средната eGFR се връща към изходното ниво след прекратяване на лечението, което показва, че в тези промени на бъбречната функция може да играят роля резки хемодинамични промени. Този феномен е наблюдаван и в проучванията за сърдечна недостатъчност EMPEROR и в проучването EMPA-KIDNEY.

Повишени серумни липиди

Средните процентни повишения от изходните нива съответно за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg спрямо плацебо са общ холестерол 4,9% и 5,7% спрямо 3,5%; HDL-холестерол 3,3% и 3,6% спрямо 0,4%; LDL-холестерол 9,5% и 10,0% спрямо 7,5%; триглицериди 9,2% и 9,9% спрямо 10,5%.

Повишен хематокрит

Средните промени от изходните нива на хематокрита са 3,4% и 3,6% съответно за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg, в сравнение с 0,1% за плацебо. При проучването EMPA-REG

Outcome стойностите на хематокрита са се върнали към изходните след период на проследяване от 30 дни след спиране на лечението.

Педиатрична популация

В изпитването DINAMO са лекувани 157 деца на възраст 10 и повече години с диабет тип 2, при което 52 пациенти са получавали емпаглифлозин, 52 - линаглиптин и 53 - плацебо (вж. точка 5.1).

По време на плацебо-контролираната фаза най-честата нежелана лекарствена реакция е хипогликемия с по-висока обща честота при пациентите в сборната група на лечение с емпаглифлозин, в сравнение с плацебо групата (емпаглифлозин 10 mg и 25 mg, сборни данни: 23,1%; плацебо: 9,4%). Никое от тези събития не е тежко и не е наложило медицинска намеса.

Като цяло профилът на безопасност при деца е сходен с профила на безопасност при възрастни със захарен диабет тип 2.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

В рамките на контролирани клинични проучвания единични дози емпаглифлозин до 800 mg при здрави доброволци и многократни дневни дози емпаглифлозин до 100 mg емпаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2, не са показали никаква токсичност. Емпаглифлозин повишава екскрецията на глюкоза с урината и така води до повишен обем на урината. Наблюдаваният увеличен обем на урината не зависи от дозата и не е клинично значим. Няма опит с дози над 800 mg при хора.

Лечение

В случай на предозиране е необходимо да се започне лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента. Не е проучено отстраняването на емпаглифлозин чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2), АТС код: A10BK03

Механизъм на действие

Емпаглифлозин е обратим, мощен (IC_{50} 1,3 nmol) и селективен конкурентен инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2). Емпаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са от значение за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е 5 000 пъти по-селективен за SGLT2 в сравнение с SGLT1 (основният транспортер, отговорен за абсорбцията на глюкоза в червата). SGLT2 има висока степен на експресия в бъбреците, докато няма или има много ниска степен на експресия в другите тъкани. Отговорен е, като преобладаващ транспортер, за реабсорбцията на глюкоза от гломеруларния филтрат обратно в

крвообращението. Повече глюкоза се филтрира и реабсорбира при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия.

Емпаглифлозин подобрява гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза. Количеството отделена чрез бъбрека глюкоза в резултат на глюкоуретичния механизъм зависи от концентрацията на глюкозата в кръвта и GFR. Инхибирането на SGLT2 при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия води до засилена екскреция на глюкоза в урината. В допълнение започването на прием на емпаглифлозин повишава екскрецията на натрий, което води до осмотична диуреза и понижен вътресъдов обем.

При пациенти със захарен диабет тип 2 екскрецията на глюкоза с урината се засилва веднага след първата доза емпаглифлозин и остава така за периода на 24-часовия дозов интервал. Повишената екскреция на глюкоза с урината се запазва до края на 4-седмичния период на проследяване като е средно около 78 g/ден. Засилената екскреция на глюкоза с урината води до незабавно спадане на плазмените нива на глюкозата при пациенти със захарен диабет тип 2.

Емпаглифлозин подобрява плазмените нива на глюкозата както на гладно, така и след прием на храна. Механизмът на действие на емпаглифлозин не зависи от функцията на бета-клетките и инсулиновия механизъм и това спомага за ниския риск от хипогликемия. Наблюдавано е подобрене на сурогатните маркери за функцията на бета-клетките, включително хомеостатичния модел за оценка-β (Homeostasis Model Assessment-β -НОМА-β). В допълнение, екскрецията на глюкоза с урината води до загуба на калории, свързана с редукция на мазнините в организма и намаление на телесното тегло. Наблюдаваната при употреба на емпаглифлозин глюкозурия е придружена от диуреза, която може да спомогне за трайно умерено понижение на кръвното налягане.

Емпаглифлозин понижава също реабсорбцията на натрий и увеличава доставянето на натрий до дисталните тубули. Това може да повлияе няколко физиологични функции, включително, но не само: увеличаване на тубулогломерулния отговор и понижаване на интрагломерулното налягане, намаляване както на преднатоварването, така и на следнатоварването на сърцето, понижаване на симпатиковата активност и намаляване на натоварването върху стената на лявата камера, както е видно от по-ниските стойности на NT-proBNP, които може да имат благоприятни ефекти върху сърдечното remodelиране, налягането при пълнене и диастолната функция, както и върху запазването на бъбречната структура и функция. Други ефекти, като увеличение на хематокрита, понижение на телесното тегло и кръвното налягане, може допълнително да допринасят за благоприятните ефекти върху сърцето и бъбреците.

Клинична ефикасност и безопасност

Захарен диабет тип 2

Както подобряването на контрола на гликемията, така и намаляването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност, представляват интегрална част от лечението на диабет тип 2.

Ефикасността по отношение на гликемията и крайните сърдечносъдови резултати са проучени при общо 14 663 пациенти със захарен диабет тип 2, които са били лекувани в рамките на 12 двойнослепи, контролирани с плацебо и референтен продукт клинични проучвания, от които 9 295 са получавали емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 4 165 пациенти; емпаглифлозин 25 mg: 5 130 пациенти). Пет проучвания са били с продължителност на лечението 24 седмици; при продълженията на тези проучвания и при други проучвания пациентите са били с експозиция на емпаглифлозин до 102 седмици.

Лечението с емпаглифлозин като монотерапия и в комбинация с метформин, пиоглитазон, сулфонилурейно производно, DPP-4 инхибитори и инсулин е довело до клинично значимо подобрене на HbA1c, плазмената глюкоза на гладно (FPG), телесното тегло и систолното и диастолното кръвно налягане. Прилагането на емпаглифлозин 25 mg води до по-висок дял на пациентите, при които се постига целта по отношение на HbA1c от под 7% и до по-малко

пациенти, които имат нужда от животоспасяваща гликемична терапия в сравнение с емпаглифлозин 10 mg и плацебо. По-висок изходен HbA1c се свързва с по-значително понижение на HbA1c. Освен това емпаглифлозин като допълнение към стандартната терапия понижава сърдечносъдовата смъртност при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване.

Монотерапия

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин като монотерапия са оценени в едно двойно-сляпо, контролирано с плацебо и с активно вещество клинично проучване с продължителност 24 седмици при пациенти без предходно лечение. Лечението с емпаглифлозин води до статистически значимо ($p < 0,0001$) понижение на HbA1c в сравнение с плацебо (Таблица 2) и клинично значимо намаление на FPG.

При предварително зададен анализ на пациенти ($n=201$) с изходен HbA1c $\geq 8,5\%$, лечението е довело до понижение на HbA1c в сравнение с изходното ниво с $-1,44\%$ за емпаглифлозин 10 mg, $-1,43\%$ за емпаглифлозин 25 mg, $-1,04\%$ за ситаглипин и повишение с $0,01\%$ за плацебо. При двойносляпото плацебо-контролирано продължение на това проучване, понижението на HbA1c, телесното тегло и кръвното налягане са се запазили до Седмица 76.

Таблица 2: Резултати за ефикасност от 24-седмично плацебо-контролирано проучване на емпаглифлозин като монотерапия^a

	Плацебо	Jardiance		Ситаглипин
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Изходна стойност (средна)	7,91	7,87	7,86	7,85
Промяна спрямо изходната стойност ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Пациенти (%), при които се постига HbA1c <7% с изходен HbA1c $\geq 7\%$²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Телесно тегло (kg)				
Изходна стойност (средна)	78,23	78,35	77,80	79,31
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
САН (mmHg)⁴				
Изходна стойност (средна)	130,4	133,0	129,9	132,5
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Пълен набор за анализ (full analysis set - FAS), като се използва последното проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди животоспасяваща гликемична терапия.

¹ Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

² Не е провеждана оценка за статистическа значимост като резултат от последващата процедура за потвърждаване на теста.

³ 95% ДИ

⁴ LOCF, стойностите след антихипертензивна животоспасяваща терапия са цензурирани.

*p-стойност <0,0001

Комбинирано лечение

Емпаглифлозин като допълнение към метформин, сулфонилурейно производно, пиоглитазон

Емпаглифлозин като допълнение към метформин, метформин и сулфонилурейни производни или пиоглитазон със или без метформин, води до статистически значимо ($p < 0,0001$) намаление на HbA1c и телесното тегло в сравнение с плацебо (Таблица 3). В допълнение той води до клинично значимо намаление на FPG, на систолното и на диастолното артериално налягане в сравнение с плацебо.

В рамките на двойносляпото плацебо-контролирано продължение на тези проучвания понижението на HbA1c, телесното тегло и кръвното налягане са се запазили до Седмица 76.

Таблица 3: Резултати за ефикасност на 24-седмичните плацебо-контролирани проучвания^a

Допълнение към лечение с метформин			
	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Изходна стойност (средна)	7,90	7,94	7,86
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Пациенти (%), при които се постига HbA1c <7% с изходен HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Телесно тегло (kg)			
Изходна стойност (средна)	79,73	81,59	82,21
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
САН (mmHg)²			
Изходна стойност (средна)	128,6	129,6	130,0
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Разлика спрямо плацебо ¹ (95% ДИ)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Допълнение към терапия с метформин и сулфонилурейни производни			
	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Изходна стойност (средна)	8,15	8,07	8,10
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)

N	216	209	202
Пациенти (%), при които се постига HbA1c <7% с изходен HbA1c ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Телесно тегло (kg)			
Изходна стойност (средна)	76,23	77,08	77,50
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
САН (mmHg)²			
Изходна стойност (средна)	128,8	128,7	129,3
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Разлика спрямо плацебо ¹ (95% ДИ)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Допълнение към терапия с пиоглитазон +/- метформин			
	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Изходна стойност (средна)	8,16	8,07	8,06
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Пациенти (%), при които се постига HbA1c <7% с изходен HbA1c ≥7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Телесно тегло (kg)			
Изходна стойност (средна)	78,1	77,97	78,93
Промяна спрямо изходната стойност ¹	0,34	-1,62	-1,47
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
САН (mmHg)³			
Изходна стойност (средна)	125,7	126,5	126
Промяна спрямо изходната стойност ¹	0,7	-3,1	-4,0
Разлика спрямо плацебо ¹ (95% ДИ)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Пълен набор за анализ (full analysis set - FAS), като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

¹ Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

² Не е провеждана оценка за статистическа значимост в резултат на последващата процедура за потвърждаване на теста.

³ LOCF, стойностите след антихипертензивна спасителна терапия са цензурирани

*p-стойност <0,0001

В комбинация с метформин при пациенти без предходно лечение

Проведено е едно проучване с факториален дизайн и продължителност от 24 седмици за оценка на ефикасността и безопасността на емпаглифлозин при пациенти без предходно лечение.

Лечението с емпаглифлозин в комбинация с метформин (5 mg и 500 mg; 5 mg и 1 000 mg; 12,5 mg и 500 mg, и 12,5 mg и 1 000 mg приложени два пъти дневно) води до статистически значими подобрения на HbA1c (Таблица 4) и е довело до по-изразени намаления на FPG (в сравнение с отделните компоненти) и на телесната маса (в сравнение с метформин).

Таблица 4: Резултати по отношение на ефикасността към седмица 24, сравняващи емпаглифлозин в комбинация с метформин с отделните компоненти^a

	Емпаглифлозин 10 mg ^b			Емпаглифлозин 25 mg ^b			Метформин ^c	
	+Мет 1 000 mg ^c	+Мет 2 000 mg ^c	Без Мет	+Мет 1 000 mg ^c	+Мет 2 000 mg ^c	Без Мет	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Изходни стойности (средна)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Промяна спрямо изходните стойности ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Сравнение спрямо емпа (95% ДИ) 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)			
Сравнение спрямо мет (95% ДИ) 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)			

Мет = метформин; емпа = емпаглифлозин

¹ средна, коригирана към изходна стойност

^a Анализите са извършени върху пълния набор за анализ (full analysis set - FAS) чрез подхода на наблюдаваните случаи (observed cases - OC)

^b Приложен в две поравно разделени дози на ден, когато се прилага с метформин

^c Приложен в две разделени по равни дози на ден

* $p \leq 0,0062$ за HbA1c

Емпаглифлозин при пациенти с неадекватен контрол с метформин и линаглиптин

При пациенти неадекватно контролирани с метформин и линаглиптин 5 mg, лечението както с емпаглифлозин 10 mg, така и с 25 mg, води до статистически значимо ($p < 0,0001$) намаление на HbA1c и на телесното тегло в сравнение с плацебо (Таблица 5). Освен това е довело до клинично значимо намаление на FPG, систолното и диастолното кръвно налягане в сравнение с плацебо.

Таблица 5: Резултати по отношение на ефикасността от едно 24-седмично плацебо-контролирано проучване при пациенти с неадекватен контрол с метформин и линаглиптин 5 mg

Добавка към метформин и линаглиптин 5 mg			
	Плацебо⁵	Емпаглифлозин⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Изходно ниво (средна)	7,96	7,97	7,97
Промяна спрямо изходното ниво ¹	0,14	-0,65	-0,56
Разлика спрямо плацебо (95% ДИ)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Пациенти (%) постигнали HbA1c <7% при изходно HbA1c ≥7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Телесна маса (kg)³			
Изходно ниво (средна)	82,3	88,4	84,4
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Разлика спрямо плацебо (95% ДИ)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
САН (mmHg)⁴			
Изходно ниво (средна)	130,1	130,4	131,0
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Разлика спрямо плацебо (95% ДИ)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Средна, коригирана към изходната стойност

² Не е правена оценка за статистическа значимост; не е част от поетапната тестова процедура за вторичните крайни точки

³ Моделът MMRM на FAS (OC) включва изходен HbA1c, изходна eGFR (MDRD), географски регион, посещение, лечение и промяна на лечение по посещения. За теглото е включено и изходното тегло

⁴ Моделът MMRM включва изходно САН и изходен HbA1c като линейни ковариати, и изходна eGFR, географски регион, лечение и промяната на лечение по посещения, като фиксирани ефекти

⁵ Пациентите, рандомизирани в групата на плацебо, са получавали плацебо плюс линаглиптин 5 mg на фона на метформин

⁶ Пациентите, рандомизирани в групите на лечение с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg, са получавали емпаглифлозин 10 mg или 25 mg и линаглиптин 5 mg на фона на метформин

* p-стойност <0,0001

В една предварително дефинирана подгрупа пациенти с HbA1c на изходното ниво по-голям или равен на 8,5%, спадът спрямо изходното ниво на HbA1c е -1,3% с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg към седмица 24 (p <0,0001) в сравнение с плацебо.

24-месечни данни за емпаглифлозин като допълнение към метформин в сравнение с глимеирид

При едно проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на емпаглифлозин 25 mg спрямо глимеирид (до 4 mg на ден) при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол, които са на лечение само с метформин, лечението с емпаглифлозин ежедневно е довело до превъзхождащо понижаване на HbA1c (Таблица 6) и клинично значимо понижаване на FPG, в сравнение с глимеирид. Емпаглифлозин, приеман ежедневно е довел до статистически

значимо понижение на телесното тегло, систолното и диастолното кръвно налягане и статистически значимо по-нисък дял на пациентите с хипогликемични събития, в сравнение с глимепирид (2,5% за емпаглифлозин, 24,2% за глимепирид, $p < 0,0001$).

Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността към седмица 104 при едно активно контролирано проучване, сравняващо емпаглифлозин с глимепирид като допълнение към метформин^a

	Емпаглифлозин 25 mg	Глимепирид ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Изходна стойност (средна)	7,92	7,92
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,66	-0,55
Разлика спрямо глимепирид ¹ (97,5% ДИ)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Пациенти (%), при които се постига HbA1c <7% с изходен HbA1c ≥7%²	33,6	30,9
N	765	780
Телесно тегло (kg)		
Изходна стойност (средна)	82,52	83,03
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-3,12	1,34
Разлика спрямо глимепирид ¹ (97,5% ДИ)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
САН (mmHg)²		
Изходна стойност (средна)	133,4	133,5
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-3,1	2,5
Разлика спрямо глимепирид ¹ (97,5% ДИ)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Пълен набор за анализ (full analysis set - FAS), като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

^b До 4 mg глимепирид

¹ Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

² LOCF, стойностите след антихипертензивна спасителна терапия са цензурирани.

* р-стойност <0,0001 за не по-малка ефикасност, и р-стойност = 0,0153 за превъзходство

** р-стойност <0,0001

Допълнение към лечение с инсулин

Емпаглифлозин като допълнение към инсулин с няколко приема на ден

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин като добавка към инсулин с няколко приема на ден със или без съпътстващо лечение с метформин са оценени при едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с продължителност от 52 седмици. По време на първите 18 седмици и на последните 12 седмици, дозата на инсулина не е променена, а между седмици 19 и 40 е била коригирана с цел постигане на нива на кръвната захар преди хранене от <100 mg/dl [5,5 mmol/l], и след хранене - от <140 mg/dl [7,8 mmol/l].

Към седмица 18, емпаглифлозин води до статистически значимо подобрене на HbA1c в сравнение с плацебо (Таблица 7).

Към седмица 52 лечението с емпаглифлозин е довело до статистически значимо понижение на HbA1c и намаляване на количествата инсулин в сравнение с плацебо, както и до намаляване на FPG и телесното тегло.

Таблица 7: Резултати по отношение на ефикасността към седмици 18 и 52 при едно плацебо-контролирано проучване за емпаглифлозин като допълнение към лечение с многократни дневни дози инсулин със или без метформин

	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
НbA1c (%) към седмица 18			
Изходна стойност (средна)	8,33	8,39	8,29
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
НbA1c (%) към седмица 52²			
Изходна стойност (средна)	8,25	8,40	8,37
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Пациенти (%), при които се постига НbA1c <7% с изходен НbA1c ≥7% към седмица 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Доза на инсулина (IU/ден) към седмица 52²			
Изходна стойност (средна)	89,94	88,57	90,38
Промяна спрямо изходната стойност ¹	10,16	1,33	-1,06
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-8,83 [#] (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Телесно тегло (kg) към седмица 52²			
Изходна стойност (средна)	96,34	96,47	95,37
Промяна спрямо изходната стойност ¹	0,44	-1,95	-2,04
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

² Седмица 19-40: схема на лечение до постигане на целта чрез коригиране на дозата на инсулина, с цел постигане на предварително дефинираните прицелни нива за кръвната захар (преди хранене <100 mg/dl (5,5 mmol/l), след хранене <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

*p-стойност <0,0001

** p-стойност = 0,0003

*** p-стойност = 0,0005

p-стойност = 0,0040

Емпаглифлозин като допълнение към базален инсулин

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин като допълнение към лечение с базален инсулин със или без метформин и/или сулфониурейни производни, са оценени при едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с продължителност от 78 седмици. По време на първите 18 седмици дозата на инсулина не е била променяна, а след това е била коригирана до постигане на FPG <110 mg/dl през следващите 60 седмици.

Към седмица 18, емпаглифлозин е довел до статистически значимо подобрене на HbA1c (Таблица 8).

Към седмица 78, емпаглифлозин е довел до статистически значимо понижаване на HbA1c и намаляване на количествата на инсулина в сравнение с плацебо. Освен това емпаглифлозин е довел до понижаване на FPG, телесното тегло и кръвното налягане.

Таблица 8: Резултати по отношение на ефикасността към седмици 18 и 78 при едно плацебо-контролирано проучване за емпаглифлозин като допълнение към базалния инсулин със или без метформин или сулфониурейни производни^a

	Плацебо	Емпаглифлозин (Empagliflozin) 10 mg	Емпаглифлозин (Empagliflozin) 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) към седмица 18			
Изходна стойност (средна)	8,10	8,26	8,34
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) към седмица 78			
Изходна стойност (средна)	8,09	8,27	8,29
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Доза базален инсулин (IU/ден) към седмица 78			
Изходна стойност (средна)	47,84	45,13	48,43
Промяна спрямо изходната стойност ¹	5,45	-1,21	-0,47
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Пълен набор за анализ (full analysis set - FAS) - завършващи, като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

¹средна, коригирана спрямо изходната стойност.

*p-стойност <0,0001

** p-стойност <0,025

Пациенти с бъбречно увреждане, плацебо-контролирани данни към седмица 52

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин като допълнение към противодиабетна терапия са оценени при пациенти с бъбречно увреждане при едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 52 седмици. Лечението с емпаглифлозин е довело до статистически значимо понижаване на HbA1c (Таблица 9) и клинично значимо подобрене на FPG към седмица 24 в сравнение с плацебо. Подобренето на HbA1c, телесното тегло и кръвното налягане е било трайно до 52 седмици.

Таблица 9 Резултати към седмица 24 при едно плацебо-контролирано проучване на емпаглифлозин при пациенти с бъбречно увреждане и захарен диабет тип 2^a

	Плацебо	Емпаглифло- зин 10 mg	Емпаглифло- зин 25 mg	Плацебо	Емпаглифло- зин 25 mg
	eGFR ≥60 до <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥30 до <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
НbA1c (%)					
Изходна стойност (средна)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Промяна спрямо изходната стойност ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Разлика спрямо плацебо ¹ (95% ДИ)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Пациенти (%), при които се постига НbA1c <7% с изходен НbA1c ≥7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Телесно тегло (kg)²					
Изходна стойност (средна)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Промяна спрямо изходната стойност ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Разлика спрямо плацебо ¹ (95% ДИ)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
САН (mmHg)²					
Изходна стойност (средна)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Промяна спрямо изходната стойност ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Разлика спрямо плацебо ¹ (95% ДИ)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Пълен набор за анализ (full analysis set - FAS), като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

¹ Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

² Не е провеждана оценка за статистическа значимост в резултат на последващата процедура за потвърждаване на теста.

* p<0,0001

Резултати по отношение на сърдечносъдовата система

Двойнослепото, плацебо-контролирано проучване EMPA-REG OUTCOME сравнява сборните данни за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg с плацебо, като допълнение към стандартната терапия при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване. Общо 7 020 пациенти са лекувани (емпаглифлозин 10 mg: 2 345, емпаглифлозин 25 mg: 2 342, плацебо: 2 333) и са проследявани за период с медиана от 3,1 години. Средната възраст е 63 години, средната стойност на НbA1c е 8,1%, и 71,5% са мъже. На изходното ниво 74% от пациентите са лекувани с метформин, 48% с инсулин, и 43% - със сулфонилурейно производно. Около половината от пациентите (52,2%) са имали eGFR от 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% от 45-60 ml/min/1,73 m² и 7,7% от 30-45 ml/min/1,73 m².

На седмица 12 се наблюдава подобрене на HbA1c по отношение на коригираната средна стойност (SE) при сравнение с изходната стойност 0,11% (0,02) в групата на плацебо, с 0,65% (0,02) и 0,71% (0,02) в групите на емпаглифлозин 10 и 25 mg. След първите 12 седмици гликемичният контрол се оптимизира независимо от изследователското лечение. Така че ефектът отслабва на седмица 94, като подобренето на HbA1c по отношение на коригираната средна стойност (SE) е 0,08% (0,02) в групата на плацебо, а 0,50% (0,02) и 0,55% (0,02) в групите на емпаглифлозин 10 и 25 mg.

Емпаглифлозин превъзхожда плацебо по отношение на предотвратяване на комбинираната крайна точка за сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Ефектът от лечението е повлиян от значим спад на сърдечносъдовата смъртност без значима промяна на нефаталния миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Спадът на сърдечносъдовата смъртност е сравним за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg (Фигура 1) и потвърден от подобрената обща преживяемост (Таблица 10). Ефектът от емпаглифлозин по отношение на първичната комбинирана крайна точка за СС смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт в голяма степен не зависи от гликемичния контрол или бъбречната функция (eGFR) и общо взето е сходен между eGFR категориите до eGFR 30 ml/min/1,73 m² в проучването EMPA-REG OUTCOME.

Ефикасността за предотвратяване на сърдечносъдова смъртност не е категорично установена при пациенти, използващи емпаглифлозин съпътстващо с DPP-4 инхибитори или при чернокожи пациенти, тъй като участието на тези групи пациенти при проучването EMPA-REG OUTCOME е ограничено.

Таблица 10: Ефект от лечението по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и смъртността^a

	Плацебо	Емпаглифлозин ^b
N	2 333	4 687
Време до първото събитие на СС смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95,02% ДИ)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-стойност за превъзходство		0,0382
СС смърт N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,62 (0,49, 0,77)
p-стойност		<0,0001
Нефатален МИ N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,87 (0,70, 1,09)
p-стойност		0,2189
Нефатален инсулт N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		1,24 (0,92, 1,67)
p-стойност		0,1638
Смъртност по всякакви причини N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,68 (0,57, 0,82)
p-стойност		<0,0001
Смъртност различна от СС (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60, 1,16)

СС = сърдечносъдов, МИ = миокарден инфаркт

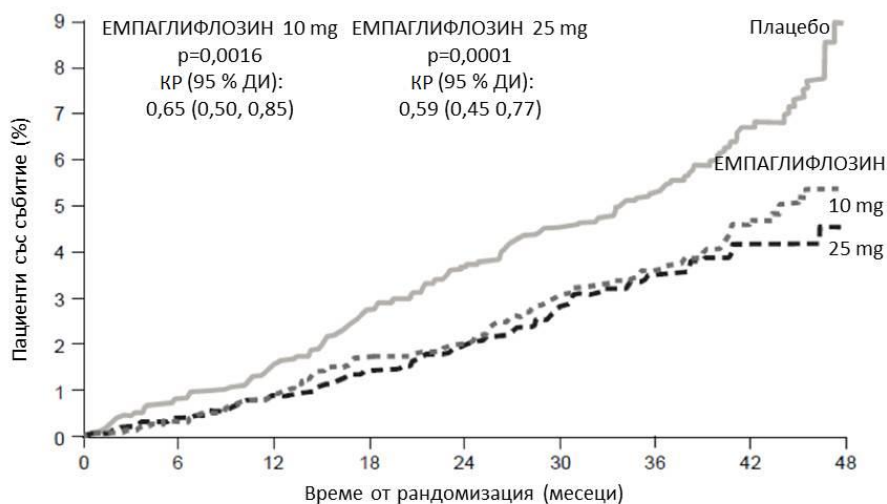
^a Лекувана група (Treated set - TS), т.е. пациенти, които са получили поне една доза от проучвания медикамент

^b Сборни данни за дози емпаглифлозин 10 mg и 25 mg

* Тъй като данните от изпитването са включени в междинния анализ, е приложен двустранен 95,02% доверителен интервал, който съответства на р-стойност по-малка от 0,0498 за значимост.

Фигура 1 Време до поява на сърдечносъдова смърт в проучването EMPA-REG OUTCOME

Индивидуални дози Емпаглифлозин спрямо плацебо



Брой пациенти в риск									
ЕМПАГЛИФЛОЗИН 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
ЕМПАГЛИФЛОЗИН 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Плацебо	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация

В проучването EMPA-REG OUTCOME емпаглифлозин е намалил риска от сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация, в сравнение с плацебо (емпаглифлозин 2,7%; плацебо 4,1%; коефициент на риска (КР) 0,65; 95% ДИ 0,50; 0,85).

Нефропатия

В проучването EMPA-REG OUTCOME, за времето до първото събитие, съответстващо на нефропатия, КР е 0,61 (95% ДИ 0,53; 0,70) за емпаглифлозин (12,7%) спрямо плацебо (18,8%).

В допълнение, емпаглифлозин показва по-висока (КР 1,82; 95% ДИ 1,40; 2,37) честота на поява на трайна нормо- или микроалбуминурия (49,7%) при пациенти с макроалбуминурия на изходното ниво, в сравнение с плацебо (28,8%).

Плазмена глюкоза на гладно

При четири плацебо-контролирани проучвания, лечението с емпаглифлозин като монотерапия или като допълнително лечение към метформин, пиоглитазон или метформин плюс сулфонилурейно производно е довело до средни промени в сравнение с изходните стойности в сравнение с плацебо за FPG от -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] за емпаглифлозин 10 mg и -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] за емпаглифлозин 25 mg в сравнение с плацебо (7,4 mg/dl [-0,41 mmol/l]). Този ефект е бил наблюдаван след 24 седмици и се е запазил в продължение на 76 седмици.

Глюкоза 2-часа след прием на храна

Лечението с емпаглифлозин като добавка към метформин или метформин и сулфонилурейно производно е довело до клинично-значимо намаление на нивото на глюкозата 2 часа след прием на храна (глюкозен профил) при 24 седмици (добавка към метформин: плацебо +5,9 mg/dl, емпаглифлозин 10 mg: -46,0 mg/dl, емпаглифлозин 25 mg: -44,6 mg/dl, добавка към

метформин и сулфонилурейно производно: плацебо -2,3 mg/dl, емпаглифлозин 10 mg: -35,7 mg/dl, емпаглифлозин 25 mg: -36,6 mg/dl).

Пациенти с висок изходен HbA1c >10%

При един сборен анализ с предварително определени критерии на три проучвания от фаза 3, откритото лечение с емпаглифлозин 25 mg при пациенти с тежка хиперглицемия (N=184, средна изходна стойност на HbA1c 11,15%) е довело до клинично значимо понижаване на HbA1c спрямо изходните стойности от 3,27% на седмица 24; в тези проучвания не са включвани рамена с плацебо или емпаглифлозин 10 mg.

Телесно тегло

При един сборен анализ с предварително определени критерии от 4 плацебо-контролирани проучвания, лечението с емпаглифлозин е довело до намаление на телесното тегло (-0,24 kg за плацебо, -2,04 kg за емпаглифлозин 10 mg и -2,26 kg за емпаглифлозин 25 mg) към седмица 24 което е било запазено до седмица 52 (-0,16 kg за плацебо, -1,96 kg за емпаглифлозин 10 mg и -2,25 kg за емпаглифлозин 25 mg).

Кръвно налягане

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин са оценени в едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 12 седмици при пациенти със захарен диабет тип 2 и високо кръвно налягане на различни противодиабетни лечения и на до две антихипертензивни терапии. Лечението с емпаглифлозин веднъж дневно е довело до статистически значимо подобрене на HbA1c и на систолното и диастолно артериално налягане за период от 24 часа, определено чрез амбулаторно проследяване на кръвното налягане (Таблица 11). Лечението с емпаглифлозин е довело до намаление на САН и ДАН в седнало положение.

Таблица 11 Резултати по отношение на ефикасността към седмица 12 при едно плацебо-контролирано проучване на емпаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2 и неконтролирано кръвно налягане^a

	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) към седмица 12¹			
Изходна стойност (средна)	7,90	7,87	7,92
Промяна спрямо изходната стойност ²	0,03	-0,59	-0,62
Разлика спрямо плацебо ² (9,5% ДИ)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
САН за 24 часа към седмица 12³			
Изходна стойност (средна)	131,72	131,34	131,18
Промяна спрямо изходната стойност ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Разлика спрямо плацебо ⁴ (95% ДИ)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
ДАН за 24 часа към седмица 12³			
Изходна стойност (средна)	75,16	75,13	74,64
Промяна спрямо изходната стойност ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Разлика спрямо плацебо ⁵ (95% ДИ)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Пълен набор за анализ (full analysis set - FAS)

¹ LOCF, стойностите след прием на антидиабетна спасителна терапия са цензурирани

² Средна, коригирана към изходен HbA1c, изходен eGFR, географски регион и брой на антихипертензивни лекарствени продукти

³ LOCF, стойностите след прием на антидиабетна спасителна терапия или след промяна на антихипертензивната

⁴ Средна, коригирана към изходно САН, изходен HbA1c, изходен eGFR, географски регион и брой на антихипертензивни лекарствени продукти

⁵ Средна, коригирана към изходно ДАН, изходен HbA1c, изходен eGFR, географски регион и брой на антихипертензивни лекарствени продукти

*p-стойност <0,0001

** p-стойност <0,001

При един сборен анализ с предварително определени критерии на 4 плацебо-контролирани проучвания лечението с емпаглифлозин е довело до понижаване на систолното артериално налягане (емпаглифлозин 10 mg: -3,9 mmHg; емпаглифлозин 25 mg: -4,3 mmHg) в сравнение с плацебо (-0,5 mmHg) и на диастолното артериално налягане (емпаглифлозин 10 mg: -1,8 mmHg; емпаглифлозин 25 mg: -2,0 mmHg) в сравнение с плацебо (-0,5 mmHg) на седмица 24, които са се запазили до седмица 52.

Сърдечна недостатъчност

Емпаглифлозин при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (EMPEROR-Reduced) е проведено при 3 730 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по класификацията на Нюйоркската сърдечна асоциация [NYHA]) и намалена фракция на изтласкване (Left ventricular ejection fraction [LVEF] $\leq 40\%$) за оценка на ефикасността и безопасността на емпаглифлозин 10 mg веднъж дневно като допълваща терапия към стандартна терапия за лечение на сърдечна недостатъчност. Първичната крайна точка е времето до потвърдено първо събитие или на сърдечносъдова (СС) смърт, или на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (hospitalisation for heart failure, HNF). Възникването на потвърдена HNF (първа и повторна) и наклонът на кривата на промяната на eGFR (CKD-EPI)_{cr} от изходно ниво са включени в тестовете за потвърждение. Терапията за сърдечна недостатъчност на изходно ниво е включвала ACE инхибитори/ангиотензин рецепторни блокери/ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор (88,3%), бета-блокери (94,7%), минералкортикоидни рецепторни антагонисти (71,3%) и диуретици (95,0%).

Общо 1 863 пациенти са рандомизирани да приемат емпаглифлозин 10 mg (плацебо: 1 867) и проследявани за период с медиана 15,7 месеца. Популацията в проучването се е състояла от 76,1% мъже и 23,9% жени със средна възраст 66,8 години (диапазон: 25-94 години), 26,8% са на възраст 75 години или повече. 70,5% от популацията на проучването са бели, 18,0% - от азиатски произход и 6,9% - чернокожи/афроамериканци. При рандомизирането 75,1% от пациентите са с клас II по NYHA, 24,4% са с клас III и 0,5% са с клас IV. Средната LVEF е 27,5%. На изходно ниво средната eGFR е 62,0 ml/min/1,73 m², а медианата на съотношението албумин спрямо креатинин в урината (UACR) е 22 mg/g. Около половината от пациентите (51,7%) са имали eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², 24,1% - от 45 до < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% - от 30 до < 45 ml/min/1,73 m² и 5,3% - от 20 до < 30 ml/min/1,73 m².

Емпаглифлозин има по-голяма ефикасност по отношение на понижаването на риска от възникване на събитие, което спада към първичната съставна крайна точка - сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, в сравнение с плацебо. В допълнение, емпаглифлозин значително е понижил риска от възникване на HNF (първа или повторна) и значително е понижил скоростта на влошаване на eGFR (Таблица 12; Фигура 2).

Таблица 12: Терапевтичен ефект по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и двете ключови вторични крайни точки, включени в предварително посочените тестове за потвърждение

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg
N	1 867	1 863
Време до първо събитие на СС смърт или ННФ, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-стойност за по-добра ефикасност		<0,0001
СС смърт, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,92 (0,75; 1,12)
ННФ (първи случай), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,69 (0,59; 0,81)
ННФ (първа и повторна), брой (N) събития	553	388
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-стойност		0,0003
Наклон на кривата на eGFR (СКД-EPI)сr**, скорост на намаляване на наклона (ml/min/1,73m²/година)	-2,28	-0,55
Разлика в лечението спрямо плацебо (95% ДИ)		1,73 (1,10; 2,37)
p-стойност		<0,0001

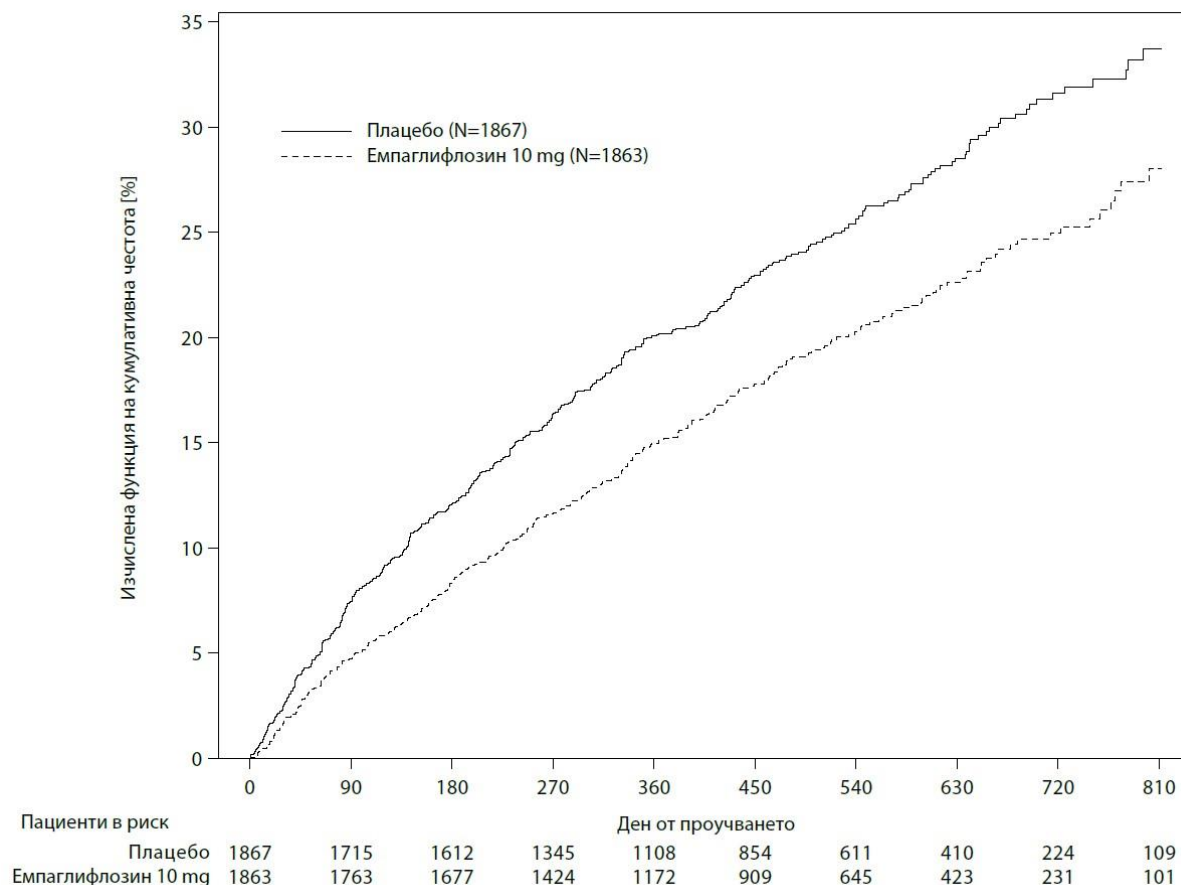
СС = сърдечносъдова, ННФ = хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация, СКД EPI = епидемиологично колаборационно уравнение за хронично бъбречно заболяване

* Събитията на СС смърт и ННФ са потвърдени от независима комисия за клинични събития и анализирани на базата на набора от рандомизирани участници.

**Наклонът на кривата на eGFR е анализиран на база на набора от лекувани участници.

Пресечната точка е -0,95 ml/min/1,73 m² за плацебо и -3,02 ml/min/1,73 m² за емпаглифлозин. Пресечната точка представлява острия ефект върху eGFR, докато наклонът на кривата представлява дългосрочния ефект.

Фигура 2 Време до първо събитие на оценена СС смърт или ННФ



Резултатите по отношение на първичната съставна крайна точка като цяло съответстват на коефициент на риск (hazard ratio, HR) под 1 в предварително определените подгрупи, включително пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без захарен диабет тип 2 и със или без бъбречно увреждане (до eGFR 20 ml/min/1,73 m²).

Емпаглифлозин при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

Едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (EMPEROR-Preserved) е проведено при 5 988 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) със запазена фракция на изтласкване (Left ventricular ejection fraction [LVEF] >40%) за оценка на ефикасността и безопасността на емпаглифлозин 10 mg веднъж дневно като допълваща терапия към стандартна терапия. Първичната крайна точка е времето до потвърдено първо събитие, сърдечносъдова (СС) смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (hospitalisation for heart failure, HNF). Възникването на потвърдена HNF (първа и повторна) и наклонът на кривата на промяната на eGFR (CKD-EPI) от изходно ниво са включени в тестовите за потвърждение. Терапията на изходно ниво е включвала ACE инхибитори/ангиотензин рецепторни блокери/ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор (80,7%), бета-блокери (86,3%), минералкортикоидни рецепторни антагонисти (37,5%) и диуретици (86,2%).

Общо 2 997 пациенти са рандомизирани да приемат емпаглифлозин 10 mg (плацебо: 2 991) и проследявани за период с медиана 26,2 месеца. Популацията в проучването се е състояла от 55,3% мъже и 44,7% жени със средна възраст 71,9 години (диапазон: 22-100 години), 43,0% са на възраст 75 години или повече. 75,9% от популацията на проучването са бели, 13,8% - от азиатски произход и 4,3% - чернокожи/афроамериканци. При рандомизирането 81,5% от пациентите са с клас II по NYHA, 18,1% са с клас III и 0,3% са с клас IV. Популацията в проучването EMPEROR-Preserved е включвала пациенти с LVEF <50% (33,1%), с LVEF 50 до <60% (34,4%) и с LVEF ≥60% (32,5%). На изходно ниво средната eGFR е 60,6 ml/min/1,73 m², а

медианата на съотношението албумин спрямо креатинин в урината (UACR) е 21 mg/g. Около половината от пациентите (50,1%) са имали eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², 26,1% - от 45 до < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% - от 30 до <45 ml/min/1,73 m² и 4,9% - от 20 до <30 ml/min/1,73 m².

Емпаглифлозин има по-голяма ефикасност по отношение на понижаването на риска от възникване на събитие, което спада към първичната съставна крайна точка - сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, в сравнение с плацебо. В допълнение, емпаглифлозин значително е понижил риска от възникване на ННФ (първа или повторна) и значително е понижил скоростта на влошаване на eGFR (Таблица 13; Фигура 3).

Таблица 13: Терапевтичен ефект по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и двете ключови вторични крайни точки, включени в предварително определените тестове за потвърждение

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg
N	2 991	2 997
Време до първо събитие на СС смърт или ННФ, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)*		0,79 (0,69; 0,90)
p-стойност за по-добра ефикасност		0,0003
СС смърт, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,91 (0,76; 1,09)
ННФ (първи случай), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,71 (0,60; 0,83)
ННФ (първа и повторна), брой (N) събития	541	407
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-стойност		0,0009
Наклон на кривата на eGFR (СКД-EPI)сг**, скорост на намаляване на наклона (ml/min/1,73m²/година)	-2,62	-1,25
Разлика в лечението спрямо плацебо (95% ДИ)		1,36 (1,06; 1,66)
p-стойност		<0,0001

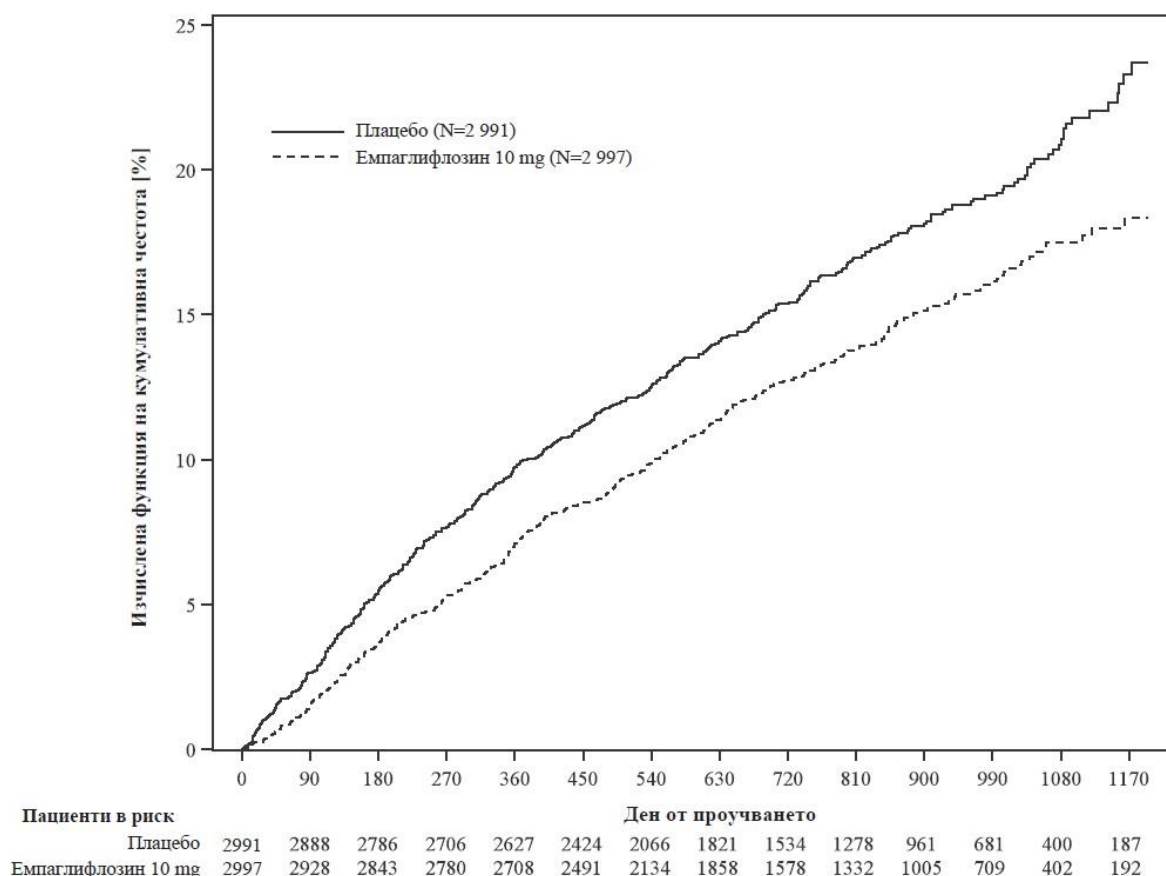
СС = сърдечносъдова, ННФ = хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация, СКД EPI = епидемиологично колаборационно уравнение за хронично бъбречно заболяване

* Събитията на СС смърт и ННФ са потвърдени от независима комисия за клинични събития и анализирани на базата на набора от рандомизирани участници.

**Наклонът на кривата на eGFR е анализиран на база на набора от лекувани участници.

Пресечната точка е -0,18 ml/min/1,73 m² за плацебо и -3,02 ml/min/1,73 m² за емпаглифлозин. Пресечната точка представлява бързия ефект върху eGFR, докато наклонът на кривата представлява дългосрочния ефект.

Фигура 3 Време до първо събитие на потвърдена СС смърт или ННФ



Резултатите по отношение на първичната съставна крайна точка съответстват във всяка от предварително определените подгрупи, категоризирани напр. по LVEF, диабетен статус или бъбречна функция (до eGFR 20 ml/min/1,73 m²).

Хронично бъбречно заболяване

Проведено е едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване на емпаглифлозин 10 mg веднъж дневно (EMPA-KIDNEY) при 6 609 пациенти с хронично бъбречно заболяване (eGFR ≥ 20 - <45 ml/min/1,73 m²; или eGFR ≥ 45 - <90 ml/min/1,73 m² със съотношение на албумин спрямо креатинин в урината (UACR) ≥ 200 mg/g) за оценка на резултатите по отношение на сърдечната дейност и бъбречната функция, като допълнение към стандартната терапия. Първичната крайна точка е времето до първия случай на прогресия на бъбречното заболяване (трайно $\geq 40\%$ намаляване на eGFR от рандомизацията, трайна eGFR <10 ml/min/1,73 m², терминален стадий на бъбречна болест или бъбречна смърт) или СС смърт. Първия случай на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или СС смърт, хоспитализация по всякаква причина (първа и повторна) и смъртност по всякаква причина са включени в тестовите за потвърждение. Терапията на изходно ниво включва подходяща употреба на RAS-инхибитор (85,2% ACE инхибитор или ангиотензин рецепторен блокер).

Общо 3 304 пациенти са рандомизирани да приемат емпаглифлозин 10 mg (плацебо: 3 305) и проследявани за период с медиана 24,3 месеца. Популацията в проучването се състои от 66,8% мъже и 33,2% жени със средна възраст 63,3 години (диапазон: 18-94 години), като 23,0% са на възраст 75 години или повече. 58,4% от популацията в проучването са от бялата раса, 36,2% - от азиатски произход и 4,0% - чернокожи/афроамериканци.

На изходно ниво средната eGFR е 37,3 ml/min/1,73 m², 21,2% от пациентите са имали eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m², 44,3% - от 30 до <45 ml/min/1,73 m² и 34,5% - <30 ml/min/1,73 m²,

включително 254 пациенти с eGFR <20 ml/min /1,73 m². Медианата на UACR е 329 mg/g, 20,1% от пациентите са имали UACR <30 mg/g, 28,2% са имали UACR от 30 до ≤300 mg/g и 51,7% са имали UACR >300 mg/g; 41,1% от пациентите са имали UACR <200 mg/g. Основните причини за хронично бъбречно заболяване (CKD) са диабетна нефропатия/диабетна бъбречна болест (31%), гломерулна болест (25%), хипертонична/реноваскуларна болест (22%) и други/неизвестни (22%).

Емпаглифлозин има по-голяма ефикасност по отношение на понижаването на риска от възникване на събитие, което спада към първичната съставна крайна точка - прогресия на бъбречното заболяване или СС смърт в сравнение с плацебо (вж. Таблица 14). В допълнение, емпаглифлозин е понижил значително риска от хоспитализация по всякаква причина (първа и повторна).

Таблица 14:Терапевтичен ефект по отношение на първичната съставна крайна точка и ключовите вторични крайни точки, включени в предварително определените тестове за потвърждение

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg
N	3 305	3 304
Време до първото възникване на прогресия на бъбречното заболяване (трайно намаляване с $\geq 40\%$ на eGFR от рандомизация, трайна eGFR $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, терминален стадий на бъбречна болест* (ESKD) или бъбречна смърт) или СС смърт, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Коефициент на риск спрямо плацебо (99,83% ДИ)		0,72 (0,59; 0,89)
p-стойност за превъзходство		$< 0,0001$
Трайно намаляване с $\geq 40\%$ на eGFR от рандомизацията, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,70 (0,61; 0,81)
p-стойност		$< 0,0001$
ESKD* или трайна eGFR $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,69 (0,56; 0,84)
p-стойност		0,0003
Бъбречна смърт, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		
p-стойност		
СС смърт, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60; 1,19)
p-стойност		0,3366
ESKD или СС смърт, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,73 (0,59; 0,89)
p-стойност		0,0023
Случай на хоспитализация по всякаква причина (първа и повторна), брой (N) събития	1 895	1 611
Коефициент на риск спрямо плацебо (99,03% ДИ)		0,86 (0,75; 0,98)
p-стойност		0,0025

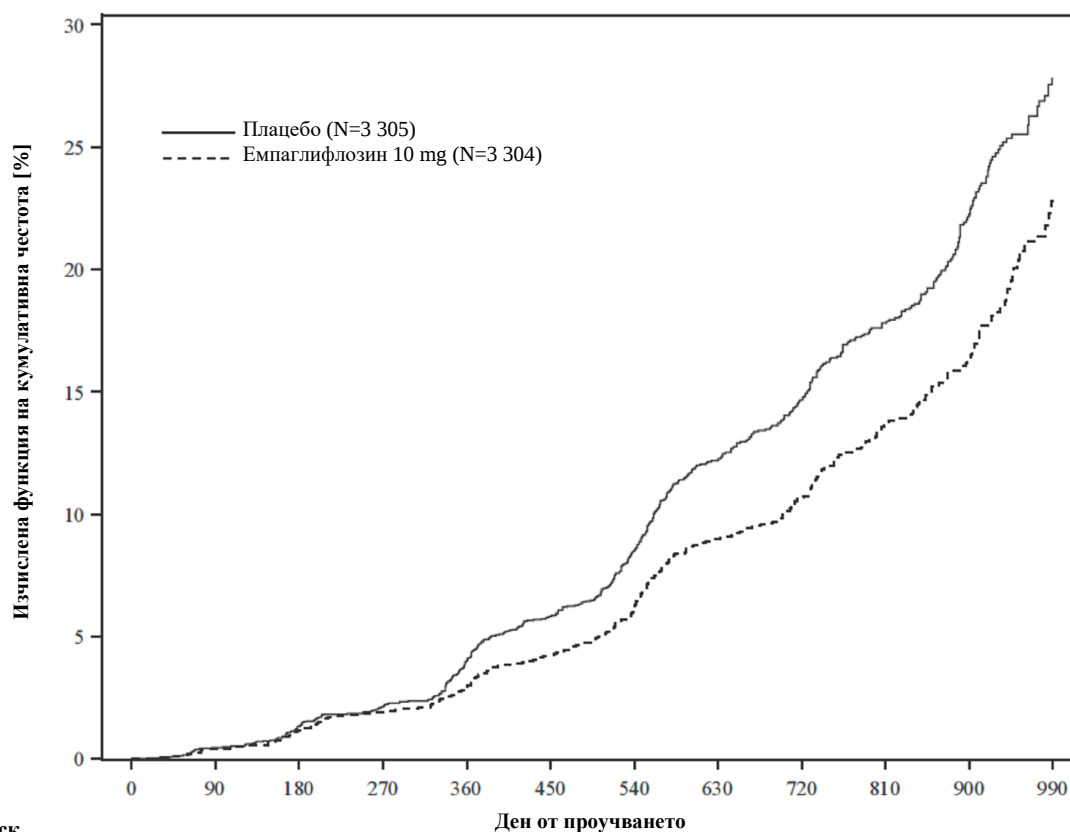
СС = сърдечносъдова, NHF = хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация

* Терминалният стадий на бъбречна болест (ESKD) се дефинира като започване на поддържаща диализа или получаване на бъбречен трансплантат.

** Имало е твърде малко събития на бъбречна смърт за изчисление на достоверен коефициент на риск.

Предварително дефинирани като един от двата критерия за спиране на проучването при предварително планирания междинен анализ.

Фигура 4 Време до първо събитие на прогресия на бъбречното заболяване или потвърдена СС смърт, изчислена функция на кумулативна честота



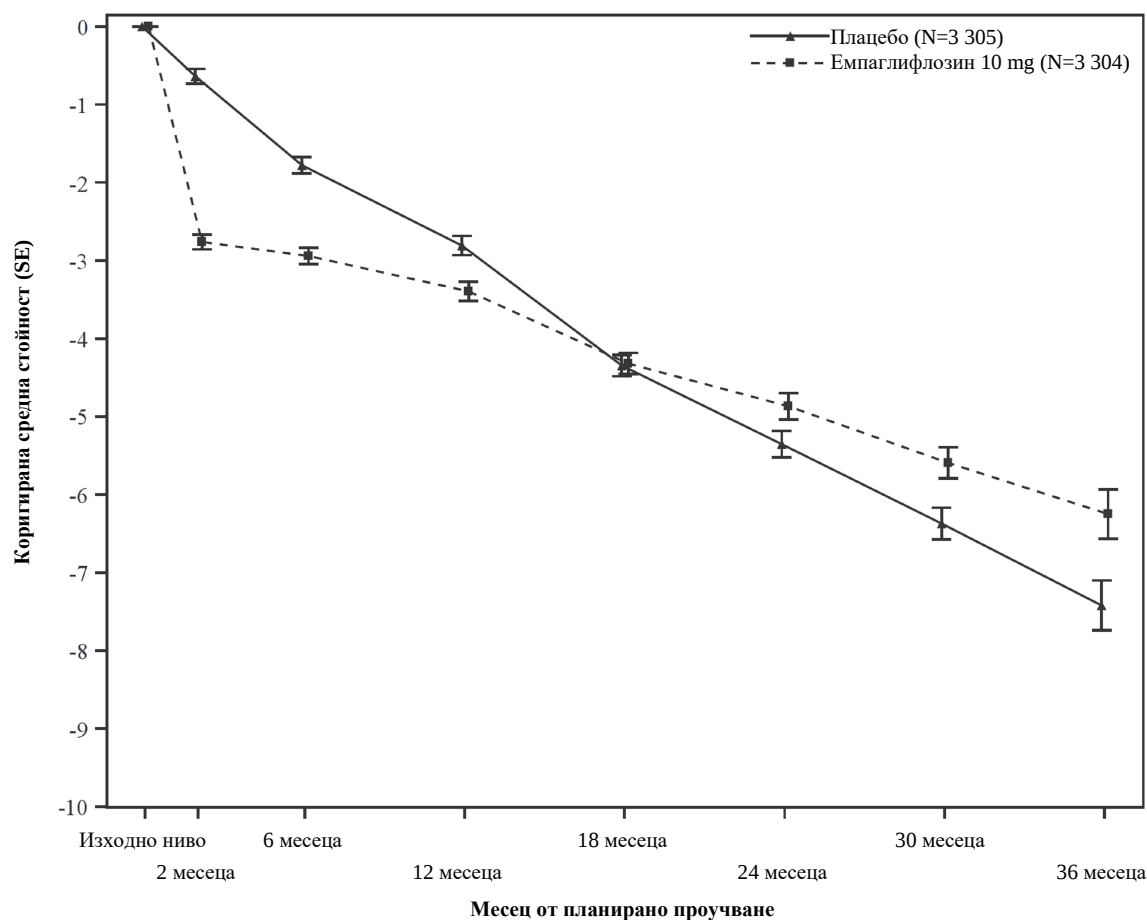
Пациенти в риск

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

Резултатите по отношение на първичната съставна крайна точка като цяло са сходни във всяка от предварително определените подгрупи, включително по eGFR категории, основна причина за бъбречното заболяване, диабетен статус или фоновата употреба на RAS инхибитори. Ползите от лечението са по-ясно забележими при пациенти с по-високи нива на албуминурия.

По време на лечението намаляването на eGFR във времето е по-бавно в групата на емпаглифлозин в сравнение с групата на плацебо (Фигура 5). Емпаглифлозин забавя годишната скорост на намаляване на eGFR в сравнение с плацебо с 1,37 ml/min/1,73 m²/година (95% ДИ 1,16; 1,59) на базата на предварително определен анализ на всички измервания на eGFR, взети от визитата на 2-рия месец до последната визита за проследяване. Пациентите, лекувани с емпаглифлозин, са имали първоначално понижаване на eGFR, чиято стойност се е върнала към изходното ниво след спиране на лечението, както е демонстрирано в няколко от проучванията с емпаглифлозин, което подкрепя тезата, че хемодинамичните промени играят роля за бързите ефекти на емпаглифлозин върху eGFR.

Фигура 5 Промяна на eGFR във времето*



*Резултати от анализа на eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) с помощта на MMRM модел във времето – набор от рандомизирани участници.

Педиатрична популация

Захарен диабет тип 2

Клиничната ефикасност и безопасност на емпаглифлозин (10 mg с възможно увеличение на дозата до 25 mg) и линаглиптин (5 mg) веднъж дневно са проучени при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години със захарен диабет тип 2 в едно плацебо-контролирано проучване (DINAMO) в продължение на 26 седмици, с период на продължение на проучването за безопасност до 52 седмици. Основните терапии, като допълнение към диета и упражнения, включват метформин (51%), комбинация от метформин и инсулин (40,1%), инсулин (3,2%) или нищо (5,7%).

Коригираната средна промяна в HbA1c на седмица 26, между пациентите на лечение с емпаглифлозин (N=52) и пациентите, приемали плацебо (N=53), която е -0,84% е, клинично и статистически значима (95% ДИ -1,50; -0,19; p=0,0116). Освен това лечението с емпаглифлозин, спрямо плацебо, води до клинично значима коригирана средна промяна в FPG -35,2 mg/dl (95% ДИ -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)].

Сърдечна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Jardiance във всички подгрупи на педиатричната популация при сърдечна недостатъчност и при лечение на хронично бъбречно заболяване (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на емпаглифлозин е добре характеризирана при здрави доброволци и при пациенти със захарен диабет тип 2. След перорално приложение емпаглифлозин се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации се достигат при медиана на $t_{\max}$ от 1,5 часа след прилагане на дозата. След това плазмените концентрации спадат по бифазен модел с бърза фаза на разпределение и относително бавна терминална фаза. Средната AUC и $C_{\max}$ в плазмата в стационарно състояние са 1 870 nmol.h/l и 259 nmol/l при доза емпаглифлозин 10 mg, и 4 740 nmol.h/l и 687 nmol/l при доза емпаглифлозин 25 mg веднъж дневно. Системната експозиция на емпаглифлозин нараства пропорционално на дозата. Фармакокинетичните параметри на единична доза и в стационарно състояние за емпаглифлозин са били сходни, което предполага линейна фармакокинетика във времето. Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на емпаглифлозин между здрави доброволци и пациенти със захарен диабет тип 2.

Приложението на емпаглифлозин 25 mg след прием на богата на мазнини и висококалорична храна води до малко по-ниска експозиция; AUC намалява с около 16%, а $C_{\max}$ - с около 37% в сравнение със стойностите на гладно. Приема се, че наблюдаваният ефект на храната върху фармакокинетиката на емпаглифлозин, не е клинично значим и емпаглифлозин може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Изчислено е, че привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 73,8 l на базата на популационния фармакокинетичен анализ. След приложение на перорален разтвор на [^{14}C]-емпаглифлозин при здрави доброволци, разпределението в червените кръвни клетки е приблизително 37%, а свързването с плазмените протеини е било 86%.

Биотрансформация

Не се установяват важни метаболити на емпаглифлозин в плазмата при хора, като метаболитите в най-голямо количество са три конюгата на глюкуроновата киселина (2-, 3-, и 6-О глюкуронид). Системната експозиция на всеки метаболит е по-малка от 10% от общото свързано с лекарството вещество. *In vitro* проучвания показват, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин 5'-дифосфо-глюкуронилтрансферазите UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

Елиминиране

На базата на популационния фармакокинетичен анализ е изчислено, че привидният терминален елиминационен полуживот на емпаглифлозин е 12,4 часа, а пероралният клирънс е 10,6 l/час. Интериндивидуалната и остатъчната вариабилност за пероралния клирънс на емпаглифлозин е съответно 39,1% и 35,8%. При приложение веднъж дневно стационарните плазмени концентрации на емпаглифлозин се достигат при петата доза. В съответствие с полуживота, се наблюдава до 22% кумулиране по отношение на плазмената AUC в стационарно състояние. След приложение на перорален разтвор на [^{14}C]-емпаглифлозин при здрави доброволци, приблизително 96% от свързаната с лекарството радиоактивност се елиминира с фекалиите (41%) или урината (54%). Преобладаващата част от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с фекалиите, е непроменено основно вещество и приблизително половината от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с урината, е непроменено основно лекарство.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане ($eGFR <30 - <90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и пациенти с бъбречна недостатъчност/ терминален стадий на бъбречна болест (end stage kidney disease - ESKD), AUC за емпаглифлозин се е повишила съответно с приблизително 18%, 20%, 66% и 48%, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на емпаглифлозин са били сходни при пациенти с умерено бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност/ESKD в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени концентрации на емпаглифлозин са били приблизително 20% по-високи при индивиди с леко и тежко бъбречно увреждане в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че пероралният клирънс на емпаглифлозин намалява със спадане на $eGFR$, което води до повишаване на експозицията на лекарството.

Чернодробно увреждане

При участници с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане по класификацията на Child-Pugh, AUC на емпаглифлозин се повишава съответно с приблизително 23%, 47% и 75% и $C_{\max}$ с приблизително 4%, 23% и 48%, в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция.

Индекс на телесната маса

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, индексът на телесната маса няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на емпаглифлозин. При този анализ е изчислено, че AUC е съответно с 5,82%, 10,4% и 17,3% по-малка при пациенти с BMI 30, 35 и 45 kg/m^2 , в сравнение с индивиди с индекс на телесната маса 25 kg/m^2 .

Пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на емпаглифлозин.

Раса

При популационния фармакокинетичен анализ е изчислено, че AUC е с 13,5% по-голяма при хора от азиатски произход, с индекс на телесната маса 25 kg/m^2 , в сравнение с хора, които не са с азиатски произход, с индекс на телесната маса от 25 kg/m^2 .

Старческа възраст

Възрастта не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на емпаглифлозин на базата на популационния фармакокинетичен анализ.

Педиатрична популация

В едно педиатрично проучване фаза 1 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката на емпаглифлозин (5 mg, 10 mg и 25 mg) при деца и юноши на възраст от ≥ 10 до <18 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори са съответствали на наблюдаваните при възрастни пациенти.

В едно педиатрично проучване фаза 3 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката (промяна в $HbA1c$ спрямо изходната стойност) на емпаглифлозин 10 mg, с възможно увеличаване на дозата до 25 mg, при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваната връзка експозиция-отговор е като цяло сходна при възрастни, деца и юноши. Пероралното приложение на емпаглифлозин води до експозиция в рамките на диапазона, наблюдаван при възрастни пациенти.

Наблюдаваните средногеометрични стойности на най-ниските концентрации и средногеометричните стойности на концентрациите 1,5 часа след приложение в стационарно състояние са $26,6 \text{ nmol/l}$ и 308 nmol/l при емпаглифлозин 10 mg веднъж дневно и $67,0 \text{ nmol/l}$ и 525 nmol/l при емпаглифлозин 25 mg веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност, фертилитет и ранно ембрионално развитие.

При проучвания за токсичност при дългосрочна употреба при гризачи и кучета, са наблюдавани признаци на токсичност при експозиции, по-високи или равни на 10-пъти клиничната доза на емпаглифлозин. Повечето от токсичните прояви са били в съответствие с вторични фармакологични ефекти, свързани със загубата на глюкоза с урината и електролитния дисбаланс, включително намалените телесно тегло и телесни мазнини, повишената консумация на храни, диарията, дехидратацията, понижената плазмена глюкоза и повишенията на други серумни параметри, отразяващи засиления метаболизъм на протеини и глюконеогенезата, промените в урината като полиурия и глюкозурия и микроскопски промени, включващи минерализация в бъбрека и в някои меки и съдови тъкани. Микроскопските доказателства за засилени фармакологични ефекти върху бъбреците, наблюдавани при някои животински видове, включват дилатация на тубулите и тубулна и тазова минерализация при приблизително 4 пъти над клиничната AUC експозиция на емпаглифлозин при дозата от 25 mg.

Емпаглифлозин не е генотоксичен.

При едно 2-годишно проучване за канцерогенност, емпаглифлозин не е повишил честотата на туморите при женски плъхове до най-високата доза от 700 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 72 пъти максималната клинична AUC експозиция на емпаглифлозин. При мъжки плъхове са наблюдавани свързани с лечението доброкачествени съдови пролиферативни лезии (хемангиоми) на мезентериалните лимфни възли при най-високата доза, но не и при доза от 300 mg/kg/ден, която съответства на приблизително 26 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Наблюдавана е по-висока честота на интерстициални клетъчни тумори в тестисите при плъхове при доза 300 mg/kg/ден и по-висока, но не и при 100 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 18 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. И двата тумора са чести при плъхове и е малко вероятно да имат значение при хора.

Емпаглифлозин не повишава честотата на туморите при женски мишки при дози до 1 000 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 62-пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Емпаглифлозин е индуцирал бъбречни тумори при мъжки мишки при доза 1 000 mg/kg/ден, но не и при 300 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 11 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Механизмът на образуване на тези тумори зависи от естественото предразположение на мъжките мишки към патологични промени на бъбреците и метаболитни пътища, които нямат значение при хора. Приема се, че бъбречните тумори при мишки нямат отношение към хора.

При експозиции достатъчно по-високи от тези при хора в терапевтични дози, емпаглифлозин не оказва нежелани ефекти върху фертилитета или ранното ембрионално развитие. Приложен по време на органогенезата, емпаглифлозин не е тератогенен. Само в токсични за майката дози емпаглифлозин е предизвикал изкривени кости на крайниците при плъхове и повишена ембриофетална загуба при зайци.

При проучвания за пре- и постнатална токсичност при плъхове са наблюдавани намалено наддаване на тегло на поколението при експозиция на майката, приблизително 4 пъти по-високи от максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не е наблюдаван подобен ефект при системна експозиция, еквивалентна на максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не е известно значението на тази находка при хора.

При едно проучване на токсичността при млади индивиди върху плъхове, при приложение на емпаглифлозин от 21-ви постнатален ден до 90-ти постнатален ден, е била наблюдавана минимална до лека бъбречна тубулна и тазова дилатация при ювенилни плъхове само, в доза

100 mg/kg/ден, която е около 11 пъти максималната клинична доза от 25 mg. Тези находки са липсвали след период на възстановяване от 13 седмици без приложение на лекарство.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Талк
Макрогол (400)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози от PVC/алуминий.
Опаковки от 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jardiance 10 mg филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 май 2014 г.

Дата на последно подновяване: 14 февруари 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jardiance 10 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
70 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jardiance 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистери (перфорирани)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jardiance 10 mg таблетки
емпаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jardiance 25 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
70 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jardiance 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

Блистери (перфорирани)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jardiance 25 mg таблетки
емпаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Jardiance 10 mg филмирани таблетки Jardiance 25 mg филмирани таблетки емпаглифлозин (empagliflozin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Jardiance и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jardiance
3. Как да приемате Jardiance
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Jardiance
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Jardiance и за какво се използва

Какво представлява Jardiance

Jardiance съдържа активното вещество емпаглифлозин.

Jardiance принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2).

За какво се използва Jardiance

Захарен диабет тип 2

- Jardiance се използва за лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни и деца на възраст 10 и повече години, при които не се постига контрол само с диета и упражнения.
- Jardiance може да се използва без други лекарства при пациенти, които не могат да приемат метформин (друго лекарство за диабет).
- Jardiance може да се използва и с други лекарства за лечение на диабет. Това може да са лекарства, които се приемат през устата или се инжектират, като инсулин.

Jardiance действа като блокира SGLT2 протеина в бъбреците. Това води до отделяне на захарта от кръвта (глюкоза) с урината. По този начин Jardiance намалява количеството на захарта в кръвта.

Това лекарство може да помогне и за предотвратяване на сърдечно заболяване при пациенти със захарен диабет тип 2.

Важно е да продължите с диетата си и физическите упражнения, както Ви е казал Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Сърдечна недостатъчност

- Jardiance се използва за лечение на сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти със симптоми вследствие на нарушена функция на сърцето.

Хронично бъбречно заболяване

- Jardiance се използва за лечение на хронично бъбречно заболяване при възрастни пациенти.

Какво представлява захарен диабет тип 2?

Захарният диабет тип 2 е заболяване, което се дължи на генетичната Ви предразположеност и на начина Ви на живот. Ако страдате от захарен диабет тип 2, Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на глюкозата в кръвта Ви и Вашият организъм не може да използва собствения си инсулин ефективно. Това води до високи нива на глюкозата в кръвта Ви, които могат да доведат до проблеми със здравето, като сърдечни заболявания, бъбречни заболявания, слепота и лошо кръвообращение в крайниците.

Какво представлява сърдечна недостатъчност?

Сърдечната недостатъчност възниква, когато сърцето е твърде слабо или нееластично и не може да работи добре. Това може да доведе до сериозни медицински проблеми и нужда от болнично лечение. Най-честите симптоми на сърдечна недостатъчност са задух, усещане за умора или силна умора през цялото време и оток около глезените.

Jardiance помага да се предпази сърцето Ви от влошаване на състоянието му и подобрява симптомите.

Какво представлява хроничното бъбречно заболяване?

Хроничното бъбречно заболяване е дълготрайно заболяване. То може да бъде причинено от други заболявания, като диабет и високо кръвно налягане или дори от Вашата собствена имунна система, която атакува бъбреците. Когато имате хронично бъбречно заболяване, бъбреците Ви може постепенно да загубят способността си да пречистват и да филтрират достатъчно добре кръвта. Това може да доведе до сериозни медицински проблеми, като подуване на краката, сърдечна недостатъчност или нужда от болнични грижи.

Jardiance спомага да се предпазят бъбреците Ви от загуба на тяхната функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jardiance

Не приемайте Jardiance

- ако сте алергични към емпаглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Свържете се незабавно с лекар или се обърнете към най-близката болница:

Кетоацидоза

- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, болки в стомаха, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта, свържете се незабавно с лекар или се обърнете към най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на кетоацидоза – сериозно, понякога животозастрашаващо усложнение, което може да се развие поради повишени концентрации на кетонни тела в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, рязко намаляване на дозата инсулин, или повишени нужди от инсулин поради големи операции или тежко заболяване.

Ако подозирате, че имате кетоацидоза, незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница и спрете приема на това лекарство, докато не получите допълнителни указания от Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство и по време на лечението:

- ако имате „захарен диабет тип 1“. Този тип диабет обичайно започва в млада възраст и организмът Ви не синтезира инсулин. Не трябва да приемате Jardiance, ако имате диабет тип 1.
- ако имате сериозни бъбречни проблеми – възможно е Вашият лекар да ограничи дозата Ви до 10 mg веднъж дневно или да Ви каже да приемате друго лекарство (вижте също точка 3 „Как да приемате Jardiance“).
- ако имате тежки чернодробни проблеми – възможно е Вашият лекар да Ви каже да приемате друго лекарство.
- може да сте с риск от дехидратация, например:
 - ако повръщате, имате разстройство или повишена температура, или ако не можете да се храните или пиете;
 - ако вземате лекарства, които повишават отделянето на урина [диуретици] или понижават кръвното налягане;
 - ако сте на възраст 75 или повече години.Възможните признаци са изброени в точка 4, подточка „дехидратация“. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Jardiance, докато не се възстановите, за да се избегне загуба на прекалено много течности от организма. Попитайте как можете да избегнете дехидратация.
- ако имате сериозна инфекция на бъбреците или пикочните пътища, с повишена температура. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Jardiance, докато се възстановите.

Незабавно говорете с вашия лекар, ако развие комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрена на Фурние трябва незабавно да се лекува.

Грижи за краката

Важно е, както всички пациенти с диабет да проверявате ходилата си редовно и да спазвате всеки съвет относно грижите за ходилата, даден от Вашия медицински специалист.

Бъбречна функция

Бъбреците Ви трябва да се изследват, преди да започнете да приемате и докато приемате това лекарство.

Глюкоза в урината

Поради механизма на действие на това лекарство, тестовите за захар в урината Ви ще бъдат положителни, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Jardiance може да се използва при деца на възраст 10 и повече години за лечение на захарен диабет тип 2. Липсват данни при деца на възраст под 10 години.

Jardiance не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години за лечение на сърдечна недостатъчност или за лечение на хронично бъбречно заболяване, тъй като не е проучен при тези пациенти.

Други лекарства и Jardiance

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Важно е да кажете на Вашия лекар:

- ако приемате лекарства, които повишават отделянето на урина (диуретици). Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Jardiance. Възможните признаци на прекомерна загуба на течности от организма са изброени в точка 4.
- ако приемате други лекарства, които понижават кръвната захар като инсулин или сулфонилурейно производно. Възможно е Вашият лекар да иска да понижи дозата на тези лекарства, с цел да се избегне прекалено спадане на нивото на кръвната захар (хипогликемия).
- ако приемате литий, защото употребата на Jardiance може да доведе до понижаване на количеството на литий в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не използвайте Jardiance ако сте бременна. Не е известно дали Jardiance е вреден за плода. Не използвайте Jardiance ако кърмите. Не е известно дали Jardiance преминава в кърмата на майката.

Шофиране и работа с машини

Jardiance повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Приемът на това лекарство в комбинация с лекарства, наречени сулфонилурейни производни, или с инсулин може да доведе до много ниски нива на кръвната захар (хипогликемия), което може да причини симптоми като треперене, изпотяване и промени в зрението и това да повлияе на способността Ви да шофирате и работите с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти ако усетите замаяност, докато приемате Jardiance.

Jardiance съдържа лактоза.

Jardiance съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Jardiance съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Jardiance

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По колко да приемате

- Препоръчителната доза Jardiance е една таблетка от 10 mg един път дневно. Ако имате захарен диабет тип 2, Вашият лекар ще реши дали да повиши дозата Ви до 25 mg един път дневно, в случай, че е необходимо да се подпомогне контрола на кръвната Ви захар.
- Вашият лекар може да ограничи дозата Ви до 10 mg един път дневно, ако имате бъбречен проблем.
- Вашият лекар ще Ви предпише подходящото за Вас количество на активно вещество в дозова единица. Не променяйте дозата си, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Прием на това лекарство

- Гълтайте таблетката цяла с вода.
- Можете да приемате таблетката със или без храна.

- Можете да приемате таблетката по всяко време на деня. Постарайте се, обаче, всеки ден да я приемате по едно и също време. Това ще Ви помогне да се сещате да я приемате.

Ако имате захарен диабет тип 2, възможно е Вашият лекар да Ви предпише Jardiance заедно с друго лекарство против диабет. Запомнете, че трябва да приемате всички лекарства според указанията на Вашия лекар, за да постигнете най-добрите резултати за здравето си.

Подходящата диета и физическите упражнения помагат на организма Ви по-добре да използва кръвната захар. Важно е, докато приемате Jardiance, да спазвате диетата и двигателния режим, препоръчани Ви от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Jardiance

Ако сте приели повече от необходимата доза Jardiance, трябва незабавно да се консултирате с лекар или незабавно да отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Jardiance

Какво да правите, ако сте пропуснали да приемете една таблетка, зависи от това, колко време остава до следващия прием.

- Ако до приема на следващата доза остават 12 или повече часа, приемете Jardiance веднага щом се сетите за това. След това приемете следващата доза по обичайното за Вас време.
- Ако до приема на следващата доза остават по-малко от 12 часа, прескочете пропуснатата доза. След това приемете следващата доза по обичайното за Вас време.
- Не вземайте двойна доза Jardiance, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Jardiance

Не спирайте приема на Jardiance, преди да се консултирате с лекаря си, освен ако подозирате, че имате кетоацидоза (вижте „Кетоацидоза“ в „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако имате захарен диабет тип 2, възможно е Вашата кръвна захар да се повиши, когато спрете да приемате Jardiance.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Тежка алергична реакция, среща се нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)

Възможните признаци на тежка алергична реакция може да включват:

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да доведе до затруднено дишане или преглъщане

Кетоацидоза, среща се нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)

Това са признаците на кетоацидоза (вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане

- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта

Това може да се случи, независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви с Jardiance.

Възможно най-скоро се свържете с лекаря си, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия), среща се много често (може да засегне повече от 1 на 10 души)

Ако приемате Jardiance заедно с друго лекарство, което може да доведе до ниска кръвна захар, като сулфонилурейни производни или инсулин, рискът да получите ниска кръвна захар е по-висок. Белезите на ниска кръвна захар могат да включват:

- треперене, изпотяване, усещане за силно безпокойство или обърканост, учестен пулс
- много силен глад, главоболие

Вашият лекар ще Ви каже как да коригирате ниското ниво на кръвната захар и какво да правите, ако получите някой от изброените по-горе признаци. Ако имате симптоми на ниска кръвна захар, изяжте бучки захар, закуска с високо съдържание на захар или изпийте плодов сок. По възможност измерете кръвната си захар и си починете.

Инфекция на пикочните пътища, среща се често (може да засегне до 1 на 10 души)

Белезите на инфекция на пикочните пътища са:

- усещане за парене при уриниране
- помътняване на урината
- болка в таза или по средата на гърба (когато има инфекция и на бъбреците)

Позивите за уриниране или по-честото уриниране могат да се дължат на начина на действие на Jardiance, но те могат да бъдат и белези на инфекция на пикочните пътища. Ако забележите засилване на тези симптоми, трябва също така да се свържете с Вашия лекар.

Дехидратация, среща се много често (може да засегне повече от 1 на 10 души)

Белезите на дехидратация не са специфични, но могат да включват:

- необичайна жажда
- световъртеж или замаяност при изправяне
- припадък или загуба на съзнание

Други нежелани реакции по време на приема на Jardiance:

Чести

- гъбична инфекция на гениталиите (млечница)
- отделяне на повече от обичайното количество урина или по-чести позиви за уриниране
- сърбеж
- обрив или зачервена кожа – това може да е придружено със сърбеж и да включва надигнати грапави участъци, сълзяща течност или мехури по кожата
- жажда
- кръвните тестове е възможно да покажат повишаване на нивата на мастите (холестерол) в кръвта Ви
- запек

Нечести

- копривна треска
- напрежение или болка при изпразване на пикочния мехур

- кръвните тестове е възможно да покажат понижаване на бъбречната функция (креатинин или урея)
- кръвните тестове е възможно да покажат повишение на количеството на червените кръвни клетки (хематокрита) в кръвта Ви

Редки

- некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса

Много редки

- възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Jardiance

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Jardiance

- Активно вещество: емпаглифлозин
 - Всяка таблетка съдържа 10 mg или 25 mg емпаглифлозин.
- Други съставки:
 - ядро на таблетката: лактоза монохидрат (вижте края на точка 2, подточка „Jardiance съдържа лактоза“), микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий (вижте края на точка 2 под „Jardiance съдържа натрий“), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат
 - филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), талк, макрогол (400), жълт железен оксид (E172)

Как изглежда Jardiance и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Jardiance 10 mg са кръгли, бледожълти, двойноизпъкнали и със скосени ръбове. От едната страна имат “S10”, а от другата - логото на Boehringer Ingelheim. Таблетките имат диаметър от 9,1 mm.

Филмираните таблетки Jardiance 25 mg са овални, бледожълти и двойноизпъкнали. От едната страна имат “S25”, а от другата - логото на Boehringer Ingelheim. Таблетката е дълга 11,1 mm и има ширина 5,6 mm.

Таблетките Jardiance се предлагат в перфорирани блистери с единични дози от PVC/алуминий. Съществуват опаковки от 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.