

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 10 mg empaglifloosini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Üks tablett sisaldab laktoosmonohüdraati koguses, mis vastab 154,3 mg veevabale laktoosile.

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 25 mg empaglifloosini.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab laktoosmonohüdraati koguses, mis vastab 107,4 mg veevabale laktoosile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Ümmargune kahvatukollane kaksikkumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrikk „S10” ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo (tableti diameeter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Ovaalne kahvatukollane kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrikk „S25” ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo (tableti pikkus: 11,1 mm, tableti laius: 5,6 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Jardiance on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel vere glükoosisalduse kontrolli parandamiseks alljärgnevate raviskeemide järgi.

Monoteraapia

Patsientidel, kel ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei saavutata piisavat vere glükoosisalduse vähenemist ning kellele metformiin ei sobi talumatuse tõttu.

Täiendav preparaat kombineeritud ravi korral

Kombinatsioonis teiste vere glükoosisisalduse alandajatega, sealhulgas insuliiniga, kui need koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga küllaldast vere glükoosisisalduse kontrolli (olemasolevaid andmeid erinevate kombinatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Monoteraapia ja täiendav preparaat kombineeritud ravi korral

Soovitav algannus on 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas nii monoteraapia korral kui ka täiendava preparaadina kombinatsioonis teiste vere glükoosisisaldust alandavate ravimitega, sealhulgas insuliiniga. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini 10 mg annust üks kord ööpäevas ja kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² ja kes vajavad paremat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada kuni 25 mg empaglifloosiinini üks kord ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 25 mg (vt allpool ja lõik 4.4).

Kui empaglifloosiini kasutatakse kombineeritult sulfonüüluurea või insuliiniga, võib kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpotglükeemia riski (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Toimemehhanismist lähtuvalt sõltub empaglifloosiini efektiivsus neerufunktsioonist. Patsientidel, kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või CrCl ≥ 60 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ravi empaglifloosiiniga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on < 60 ml/min. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini ja kelle eGFR langeb püsivalt alla 60 ml/min/1,73 m² või kelle CrCl on alla 60 ml/min, tuleb empaglifloosiini annust kohandada või hoida tasemel 10 mg üks kord ööpäevas. Ravi empaglifloosiiniga tuleb katkestada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² või kui CrCl on püsivalt alla 45 ml/min (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Empaglifloosiini ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsiravil patsientidel, sest eeldatavalt ei ole ravim nendel patsientidel efektiivne (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel suureneb empaglifloosiini ekspositsioon. Ravikogemus raske maksapuudulikkusega patsientidel on piiratud ja seega ei soovitata ravimit sellel patsiendirühmal kasutada (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine vanusest lähtuvalt ei ole vajalik. 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu kahanemise suuremat riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Arvestades piiratud ravikogemust 85-aastastel ja vanematel patsientidel, ei ole neil soovitatav alustada ravi empaglifloosiiniga (vt lõik 4.4).

Lapsed

Empaglifloosiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tableti võib sisse võtta koos toiduga või ilma ning tuleb koos veega tervelt alla neelata. Kui annus on vahele jäänud, tuleb see võtta niipea kui see patsiendile meenub. Ühel päeval ei tohi võtta kahekordset annust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Jardiance'i ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Diabeetiline ketoatsidoos

SGLT2 inhibiitorite, sh empaglifloosiini, kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutuse käigus on teatatud harvadest diabeetilise ketoatsidoosi juhtudest (sh eluohtlikud juhud). Paljudel juhtudel avaldus seisund atüüpiliselt – vere glükoosisisaldus suurenes vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus suureneb empaglifloosiini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada järgmiste mittespetsiifiliste sümptomite tekkimisel: iiveldus, oksendamine, anoreksia, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasusseisund, ebatavaline väsimus või unisus. Nende sümptomite tekkimisel tuleb patsiente sõltumata vere glükoosisisaldusest viivitamatult hinnata ketoatsidoosi suhtes.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või diagnoositakse diabeetiline ketoatsidoos, tuleb empaglifloosiinravi viivitamatult peatada.

Suuremahulise kirurgilise operatsiooni või ägeda tõsise haigestumise tõttu hospitaliseeritud patsientidel tuleb ravi katkestada. Mõlemal juhul võib ravi empaglifloosiiniga jätkata pärast seda, kui patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne empaglifloosiiniga ravi alustamist tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mis võivad olla ketoatsidoosi eelsoodumuseks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk diabeetilise ketoatsidoosi tekkeks, sh beetarakkude väikese funktsionaalse reserviga patsiendid (nt madala C-peptiidide sisaldusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid või latentse autoimmuunse suhkurtõvega täiskasvanud (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) patsiendid või pankreatiidi anamneesiga patsiendid); patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toidutarbimist või raskekujulist dehüdratsiooni; vähendatud insuliiniannusega patsiendid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tagajärjel. Sellistel patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

SGLT2 inhibiitoriga ravi taasalustamine patsientidel, kellel tekkis eelneva SGLT2 inhibiitoriga ravi ajal diabeetiline ketoatsidoos, ei ole soovitatav, v.a juhul, kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Empaglifloosiini ohutus ja efektiivsus 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole kindlaks tehtud ja 1. tüüpi suhkurtõvega patsiente ei tohi empaglifloosiiniga ravida. Kliinilistest uuringutest pärinevad piiratud andmed viitavad võimalusele, et 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda ravitakse SGLT2 inhibiitoritega, esineb diabeetilist ketoatsidoosi sageli.

Neerupuudulikkus

Ravi Jardiance'iga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m² või kelle CrCl on alla 60 ml/min. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini ja kelle eGFR on püsivalt alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on <60 ml/min, tuleb empaglifloosiini annust kohandada tasemeni või hoida tasemel 10 mg üks kord ööpäevas. Ravi empaglifloosiiniga tuleb katkestada, kui eGFR on püsivalt alla 45 mL/min/1,73 m² või kui CrCl on püsivalt alla 45 ml/min. Empaglifloosiini ei tohi

kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsiravil patsientidel, sest eeldatavalt ei ole ravim nendel patsientidel efektiivne (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni jälgimine

Toimemehhanismist lähtuvalt sõltub empaglifloosiini efektiivsus neerufunktsioonist. Seetõttu soovitatakse neerufunktsiooni jälgida järgmiselt:

- Enne ravi alustamist empaglifloosiiniga ja perioodiliselt ravi ajal, see tähendab vähemalt üks kord aastas (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2);
- Enne ravi alustamist mistahes muu täiendava ravimiga, mis võib neerufunktsiooni negatiivselt mõjutada.

Maksakahjustus

Kliinilistes uuringutes on empaglifloosiiniga seoses kirjeldatud maksakahjustuse juhte. Põhjuslikku seost empaglifloosiini ja maksakahjustuse vahel ei ole tuvastatud.

Eakad

Empaglifloosiini toimel glükoosi eritamine uriini on seotud osmootse diureesiga, mis võib mõjutada organismi hüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu languse suuremat riski. Selles vanuserühmas esines empaglifloosiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes rohkem vere mahu langusega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

Ravikogemus 85-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud. Selles patsiendirühmas ei ole empaglifloosiiniga ravi alustamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Ringleva vere mahu kahanemise risk

SGLT-2 inhibiitorite toimemehhanismist tulenevalt võib osmootse diureesiga kaasnev terapeutiline glükosuuria langetada mõnevõrra vererõhku (vt lõik 5.1). Seega tuleb ravimit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel võib empaglifloosiinist tingitud vererõhu langus olla ohtlik, näiteks teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega, antihüpertensiivsel ravil või 75-aastastel või vanematel patsientidel.

Vedelikukaotust põhjustada võivate seisundite korral (nt seedetrakti haigus) soovitatakse empaglifloosiini kasutataval patsientidel hoolikalt jälgida keha vedelikusisaldust (füüsilise läbivaatuse, vererõhu mõõtmise või laborianalüüside, sealhulgas hematokriti põhjal) ja elektrolüüte. Vedelikukao korrigeerimiseni soovitatakse kaaluda empaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

Kuseteede infektsioonid

Kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus oli empaglifloosiini 25 mg annust kasutataval patsientidel platseeborühmaga võrreldes sarnane ja empaglifloosiini 10 mg annust kasutataval patsientidel kõrgem (vt lõik 4.8). Komplitseeritud kuseteedeinfektsioone (nt põelonefriiti või urosepsist) esines empaglifloosiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sama sageli. Komplitseeritud kuseteedeinfektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda empaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

Südamepuudulikkus

Kogemus New York Heart Associationi (NYHA) järgi I–II staadiumina klassifitseeritud südamepuudulikkusega patsientidel on piiratud; kliinilistes uuringutes NYHA III–IV staadiumiga patsientidel empaglifloosiini kasutamise kogemus puudub.

Uriiniproovide analüüsimine

Oma toimemehhanismi tõttu sisaldab Jardiance'i kasutatavate patsientide uriin glükoosi.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Empaglifloosin võib soodustada tiasiidide ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ja võib suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained, näiteks sulfonüüluurea preparaadid, võivad suurendada hüpoglükeemia riski. Kui empaglifloosini kasutatakse koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, on võimalik, et hüpoglükeemia riski vähendamiseks tuleb insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toimed empaglifloosinile

In vitro andmete alusel võib arvata, et empaglifloosini peamine metabolismitee inimesel on glükuronidatsioon uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ja UGT2B7 poolt. Empaglifloosin on orgaaniliste anioonide transporterite OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3t, kuid mitte OAT1 ja OCT2, substraat. Empaglifloosin on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnanäärmevähi resistentsusproteiini substraat (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Empaglifloosini manustamine koos probenetsiidiga, mis on UGT ensüümide ja OAT3 inhibiitor, suurendas empaglifloosini maksimaalset plasmakonsentratsiooni (C_{max}) 26% ja kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC) 53%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

UGT indutseerimise toimet empaglifloosinile ei ole uuritud. Efektiivsuse vähenemise riski tõttu tuleb vältida teadaolevalt UGT ensüüme indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist.

Koostoimeuuring gemfibrosiiliga, mis on transporterite OAT3 ja OATP1B1/1B3 *in vitro* inhibiitor, näitas koosmanustamise järgset empaglifloosini C_{max} suurenemist 15% ja AUC suurenemist 59% võrra. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Transporterite OATP1B1/1B3 inhibeerumine koos rifampitsiiniga manustamisel suurendas empaglifloosini C_{max} väärtust 75% ja AUC väärtust 35%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

P-gp inhibiitori verapamiili samaaegne kasutamine või mittekasutamine ei mõjutanud empaglifloosini ekspositsiooni, mis näitab, et P-gp inhibeerimine ei avalda kliiniliselt olulist toimet empaglifloosinile.

Tervetel vabatahtlikel tehtud koostoimeuuringud annavad alust arvata, et metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, varfariini, verapamiili, ramipriili, simvastatiini, torasemiidi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta empaglifloosini farmakokineetikat.

Empaglifloosini toime teiste ravimitega

In vitro uuringute põhjal ei inhibeeri, inaktiveeri ega indutseeri empaglifloosin CYP450 isovorme. Empaglifloosin ei inhibeeri ensüümi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ega UGT2B7. Seetõttu peetakse vähetõenäoliseks CYP450 ja UGT peamiste isovormidega seotud ravimitevaheliste koostoimete teket empaglifloosini kasutamisel koos nende ensüümide substraatidega.

Empaglifloosin ei inhibeeri terapeutiliste annuste juures P-gp-d. *In vitro* uuringute põhjal peetakse koostoimete teket empaglifloosini ja P-gp substraadiks olevate ravimite vahel vähetõenäoliseks.

Samaaegne manustamine P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini AUC väärtust 6% ja C_{max} väärtust 14%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Empaglifloosin ei inhibeeri kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide juures *in vitro* inimese orgaaniliste anioonide transportereid OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, mistõttu peetakse ravimitevahelisi koostoimeid nende orgaaniliste anioonide transporterite substraatidega vähetõenäoliseks.

Tervetel vabatahtlikel tehtud koostoimeuuringud annavad alust arvata, et empaglifloosin ei oma kliiniliselt olulist toimet metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, simvastatiini, varfariini, ramipriili, digoksiini, diureetikumide ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Empaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et empaglifloosin läbib hilises gestatsiooniperioodis platsentat väga piiratud hulgal, kuid loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet varasele embrüonaalsele arengule. Loomkatsed on näidanud kõrvaltoimete esinemist sünnijärgses arengus (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on raseduse ajal soovitatav Jardiance'i kasutamist vältida.

Imetamine

Andmed empaglifloosiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et empaglifloosin eritub piima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Jardiance'i ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Uuringuid Jardiance'i toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jardiance mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel soovitatakse autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal rakendada ettevaatusabinõusid hüpoglükeemia vältimiseks, eriti kui Jardiance'i kasutatakse koos sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Empaglifloosiini kliinilistes ohutusuuringutes osales kokku 13 076 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti. 2856 patsiendile manustati empaglifloosiini 10 mg ja 3738 patsiendile empaglifloosiini 25 mg vähemalt 24 nädala jooksul ja vastavalt 601 ja 881 patsiendile vähemalt 76 nädala jooksul kas ainsa ravimina või kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea, pioglitasoni, DPP-4 inhibiitori või insuliiniga.

Viies 18 kuni 24 nädalat kestnud platseeboga kontrollitud uuringus osales 2971 patsienti, kellest 995 said ravi platseeboga ja 1976 empaglifloosiiniga. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus empaglifloosiiniga ravitud patsientidel oli sarnane platseebot saanud patsientidega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime empaglifloosiini kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga oli hüpoglükeemia (vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis (tabel 1) on organsüsteemi klasside ja MedDRA eelisterminite kaupa loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati platseebokontrolliga uuringutes empaglifloosiini saanud patsientidel.

Kõrvaltoimed on loetletud absoluutse esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Platseebokontrolliga uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid ^a Kuseteede infektsioonid ^a		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpoglükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) ^a			Diabeetiline ketoatsidoos ^{*, b}
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kihelus (üldine)		
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Mahukahane mine ^a	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Sagenenud urineerimine ^a	Düsuuria	

^a Lisateavet vt alljärgnevatest alalõikudest.

^b Andmed pärinevad turuletulekujärgsetest kogemustest.

* Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia esinemissagedus sõltus vastavates uuringutes skasutatud foonravist.

Kerge hüpoglükeemia

Kerge hüpoglükeemia esinemissagedus oli sarnane empaglifloosiini ja platseebo monoterapia rühmades, lisatuna metformiinile või lisatunapioglitasonile koos metformiiniga või ilma. Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosiini kasutati lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale (empaglifloosiin 10 mg: 16,1%, empaglifloosiin 25 mg: 11,5%, platseebo: 8,4%) ja lisaks insuliinile koos metformiiniga või ilma metformiinita ja koos sulfonüüluureaga või ilma sulfonüüluureata (empaglifloosiin 10 mg: 19,5%, empaglifloosiin 25 mg: 27,1%, platseebo: 20,6% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg: 36,1%, empaglifloosiin 25 mg: 34,8%, platseebo: 35,3% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Raske hüpoglükeemia (hüpoglükeemia, mille puhul on vajalik kõrvalabi)

Empaglifloosiini kasutamisel ei täheldatud raske hüpoglükeemia sagenemist platseeboga võrreldes, kui ravimit kasutati monoterapiana või täiendava ravimina lisaks metformiinile, lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale või lisaks pioglitasonile koos metformiiniga või ilma. Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks insuliinile kas koos metformiiniga või ilma metformiinita ja kas koos sulfonüüluureaga või ilma sulfonüüluureata (empaglifloosiin 10 mg: 0%, empaglifloosiin 25 mg: 1,3%, platseebo: 0% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliini ei olnud

võimalik kohandada; empaglifloosin 10 mg: 0%, empaglifloosin 25 mg: 1,3%, platseebo 0% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid

Tupekandidiaasi, vulvovaginiiti, balaniiti ja teisi genitaalinfektsioone kirjeldati empaglifloosiniga ravitud patsientidel sagedamini (empaglifloosin 10 mg: 4,1%, empaglifloosin 25 mg: 3,7%) kui platseebot saanud patsientidel (0,9%). Neid infektsioone kirjeldati platseeboga võrreldes sagedamini empaglifloosiniga ravitud naistel. Meestel ei olnud erinevus nii selgelt väljendunud.

Genitaalinfektsioonid olid kerged või mõõdukad.

Sagenenud urineerimine

Sagenenud urineerimist (sh eelnevalt määratletud kriteeriume nagu sage urineerimine, liigne urineerimine ja öine urineerimine) kirjeldati empaglifloosiniga ravitud patsientidel sagedamini (empaglifloosin 10 mg: 3,4%, empaglifloosin 25 mg: 3,2%) kui platseebot saanud patsientidel (1,0%). Sagenenud urineerimine oli enamasti kerge või mõõduka raskusega. Teatatud öise urineerimise esinemissagedus oli platseeborühmas ja empaglifloosinirühmas sarnane (<1%).

Kuseteede infektsioon

Kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus oli platseeborühmaga võrreldes sarnane empaglifloosini 25 mg annust kasutanud patsientidel (7,6%) ja kõrgem empaglifloosini 10 mg annust kasutanud patsientidel (9,3%). Sarnaselt platseeborühmaga kirjeldati kuseteede infektsioone sagedamini neil empaglifloosini saanud patsientidel, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad kuseteede infektsioonid. Kuseteede infektsiooni raskus (kerge, mõõdukas, raske) oli empaglifloosini ja platseebot saanud patsientidel sarnane. Kuseteede infektsioone kirjeldati platseeboga võrreldes sagedamini empaglifloosiniga ravitud naistel. Meestel erinevus puudus.

Ringleva vere mahu kahanemine

Ringleva vere mahu kahanemise (sh eelnevalt määratletud kriteeriumid nagu (ambulatoorselt mõõdetud) vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus, dehüdratsioon, hüpotensioon, hüpovoleemia, ortostaatiline hüpotensioon ja sünkoop) üldine esinemissagedus oli empaglifloosiniga ravitud patsientidel (empaglifloosin 10 mg: 0,5%, empaglifloosin 25 mg: 0,3%) ja platseebot saanud patsientidel (0,3%) sarnane. Ringleva vere mahu kahanemise esinemissagedus oli platseeborühmaga (2,1%) võrreldes suurem empaglifloosini 10 mg (2,3%) või empaglifloosini 25 mg (4,4%) saanud 75-aastastel ja vanematel patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles tervetele vabatahtlikele manustati ühekordselt kuni 800 mg empaglifloosini (mis on 32 korda suurem kui suurim soovitatav ööpäevane annus) ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele mitme päeva jooksul kuni 100 mg empaglifloosini (mis on 4 korda suurem kui suurim soovitatav ööpäevane annus), puudusid toksilised toimed. Empaglifloosin suurendas glükoosi eritumist uriiniga, põhjustades uriinihulga suurenemist. Uriinihulga täheldatud suurenemine ei olnud annussõltuv ega kliiniliselt oluline. Inimestel üle 800 mg annustega kogemus puudub.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliinilisele seisundile vastavat ravi. Empaglifloosini eemaldamist hemodialüüsiga ei ole uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diabeedi raviks kasutatavad ained, teised vere glükoosisisaldust vähendavad ained, välja arvatud insuliinid; ATC-kood: A10BX12

Toimemehhanism

Empaglifloosiin on pöörduva toimega väga tugev (IC_{50} 1,3 nmol) ja selektiivne konkureeriv naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2; sodium-glucose co-transporter 2) inhibiitor. Empaglifloosiin ei inhibeeri teisi glükoositransportereid, mis on olulised glükoosi transportimiseks perifeersetesse kudedesse, ja on 5000 korda selektiivsem SGLT2 kui SGLT1 suhtes, mis on peamine glükoosi imendumisega seotud transporter soolestikus. Transporter SGLT2 on tugevalt ekspresseeritud neerudes, samas teistes kudedes ekspressioon puudub või on väga väike. SGLT2 kui peamine transporter on vastutav glükoosi glomerulaarfiltraadist tagasi vereringesse imendumise eest. 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel filtreerub ja imendub tagasi suurem kogus glükoosi.

Empaglifloosiin parandab 2. tüüpi suhkurtõve korral glükeemilist kontrolli, vähendades glükoosi tagasiimendumist neerudes. Selle glükureetilise mehhanismiga neerude kaudu eritatava glükoosi hulk sõltub vere glükoosisisaldusest ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusest (GFR). SGLT2 inhibeerimine 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel põhjustab liigse glükoosi eritumist uriini.

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel suureneb glükoosi eritamine uriiniga kohe pärast empaglifloosiini esimese annuse manustamist ja püsib kogu 24tunnise annustamisintervalli ajal. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga püsis ka 4. ravinädala lõpus, olles keskmiselt ligikaudu 78 g ööpäevas. Glükoosi uriiniga eritumise suurenemise tagajärjel vähenes koheselt 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust.

Empaglifloosiin parandab nii paastu- kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Empaglifloosiini toime ei sõltu beetarakkude funktsioonist ega insuliini sekretsioonist ning see tähendab madalat hüperglükeemiariski. Empaglifloosiiniga täheldati beetarakkude töö surrogaatmarkerite, sealhulgas homeostaasi hindamismudeli β (HOMA- β ; *Homeostasis Model Assessment* β) paranemist. Peale selle põhjustab glükoosi eritumine uriiniga kalorikaotust, millega kaasneb keha rasvasisalduse vähenemine ja kehakaalu vähenemine. Empaglifloosiinist tingitud glükosuuriaga kaasneb kerge diurees, mis võib anda püsiva mõõduka vererõhulanguse.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kokku raviti 10. topeltpimedas platseebo ja toimiva ravimiga kontrollitud kliinilises uuringus 11 250 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest 7 015 said empaglifloosiini (empaglifloosiin 10 mg: 3 021 patsienti; empaglifloosiin 25 mg: 3 994 patsienti). Neljas uuringus oli ravikestus 24 nädalat, kuid nii nende uuringute jätkuosades kui ka teistes uuringutes raviti patsiente empaglifloosiiniga kuni 102 nädalat.

Empaglifloosiini monoterapia ja kombineeritud ravi metformiini, pioglitasoni, sulfonüüluurea, DDP-4 inhibiitorite või insuliiniga kutsus esile kliiniliselt olulise HbA1c, paastu plasma glükoosisisalduse (FPG, *fasting plasma glucose*), kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtuste paranemise. Empaglifloosiini 25 mg annuse manustamisel saavutati suuremal hulgal patsientidest HbA1c sihtväärtus (alla 7%) ja erakorralisi vahendeid vere glükoosisisalduse alandamiseks oli vaja väiksemal hulgal patsientidel võrreldes empaglifloosiini 10 mg annuse ja platseeboga. Algtaseme suurema HbA1c väärtusega kaasnes suurem HbA1c langus.

Monoterapia

Empaglifloosiini monoterapia efektiivsust ja ohutust hinnati 24-nädalases topeltpimedas platseebo ja toimiva ravimiga kontrollitud uuringus seni ravi mitte saanud patsientidel. Empaglifloosiinraviga

saavutati statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 2) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine.

Eelnevalt määratletud analüüs HbA1c algväärtusega $\geq 8,5\%$ patsientidel ($N=201$) näitas, et ravi vähendas algväärtusega võrreldes HbA1c väärtust empaglifloosiini 10 mg annuse rühmas 1,44%, empaglifloosiini 25 mg annuse rühmas 1,43% ja sitagliptiini rühmas 1,04% ning suurendas HbA1c väärtust platseeborühmas 0,01%.

Selle uuringu topeltpimedas platseebokontrolliga jätkuosas püsisid HbA1c, kehakaalu ja vererõhu langused 52. nädalani.

Tabel 2. Empaglifloosiini monoterapia 24-nädalase platseebokontrolliga uuringu efektiivsustulemused.^a

	Platseebo	Jardiance		Sitagliptiin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Algväärtus (keskmine)	7,91	7,87	7,86	7,85
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
HbA1c $\geq 7\%$ algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Kehakaal (kg)				
Algväärtus (keskmine)	78,23	78,35	77,80	79,31
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
Süstoolne vererõhk (mmHg)⁴				
Algväärtus (keskmine)	130,4	133,0	129,9	132,5
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vereglükoosisalduse alandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ 95% CI

⁴ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhuväärtust alandavate ravimite kasutuse toime kõrvaldamist.

* p-väärtus $< 0,0001$

Kombinatsioonravi

Empaglifloosiin täiendava ravimina lisaks metformiinile, sulfonüüluureale, pioglitagoonile

Empaglifloosiini kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile, metformiinile ja sulfonüüluureale või pioglitagoonile kas koos metformiiniga või ilma metformiinita saavutati statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) HbA1c väärtuse ja kehakaalu vähenemine platseeboga võrreldes (tabel 3). Lisaks sellele saavutati platseeboga võrreldes kliiniliselt tähenduslik FPG ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine.

Uuringu topeelpimedas platseebokontrolliga jätkuosas püsisid HbA1c, kehakaalu ja vererõhu langused 52. nädalani.

Tabel 3. 24-nädalase platseebokontrolliga uuringute efektiivsustulemused.^a

Kasutamine täiendava ravimina lisaks metformiinile			
	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,90	7,94	7,86
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	79,73	81,59	82,21
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,6	129,6	130,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Kasutamine täiendava ravina lisaks metformiinile ja sulfoniüluureale			
	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,15	8,07	8,10
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	76,23	77,08	77,50
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216

Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,8	128,7	129,3
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Kasutamine täiendava ravimina lisaks pioglitasonile ± metformiinile			
	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,16	8,07	8,06
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²			
N	165	165	168
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	78,1	77,97	78,93
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,34	-1,62	-1,47
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Süstoolne vererõhk (mmHg)³			
Algväärtus (keskmine)	125,7	126,5	126
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,7	-3,1	-4,0
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise veresuhkrualandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist.

* p-väärtus <0,0001

24 kuu andmed, kui metformiinile lisati empaglifloosiini, võrreldes glimepiriidiga. Uuringus, milles võrreldi empaglifloosiini 25 mg annuse ja glimepiriidi (kuni 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel ainult metformiiniga ei olnud saavutatud küllaldast vere glükoosisalduse kontrolli, saadi üks korda ööpäevas kasutatud empaglifloosiinraviga glimepiriidiga võrreldes suurem HbA1c vähenemine (tabel 4) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine. Kord ööpäevas manustatava empaglifloosiiniga saadi statistiliselt oluline kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine, hüpopglükeemiat esines glimepiriidiga võrreldes statistiliselt oluliselt väiksemal osal patsientidest (2,5% empaglifloosiini ja 24,2% glimepiriidi rühmas, p<0,0001).

Tabel 4. 104. nädala efektiivsustulemused toimiva ravimiga kontrollitud uuringus, milles omavahel võrreldi empaglifloosiini ja glimepiriidi kasutamist täiendava ravina lisaks metformiinile.^a

	Empaglifloosin 25 mg	Glimepiriid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Algväärtus (keskmine)	7,92	7,92
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,66	-0,55
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	33,6	30,9
N	765	780
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	82,52	83,03
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-3,12	1,34
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Süstoolne vererõhk (mmHg)²		
Algväärtus (keskmine)	133,4	133,5
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-3,1	2,5
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vere glükoosisalduse alandaja kasutamist.

^b Kuni 4 mg glimepiriidi

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist

* p-väärtus <0,0001 samaväärsuse korral ja p-väärtus = 0,0153 paremuse korral

** p-väärtus <0,0001

Täiendava ravimina lisaks insuliinile

Empaglifloosin täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile koos samaaegse metformiiniga või ilma hinnati 52-nädalases topeltpimedas platseebkontrolliga uuringus. Esimese 18 nädala ja viimase 12 nädala jooksul hoiti insuliiniannus stabiilsena, kuid 19. kuni 40. nädalal korrigeeriti insuliini annuseid, et saavutada söögieelne veresuhkur <100 mg/dl [5,5 mmol/l] ja söögijärgne veresuhkur <140 mg/dl [7,8 mmol/l]. 18. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 5).

52. nädalaks oli empaglifloosinraviga saavutatud statistiliselt oluline HbA1c langus ja insuliinivajaduse vähenemine võrreldes platseeboga ning FPG ja kehakaalu langus.

Tabel 5. Efektiivsustulemused 18. ja 52. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks insuliini mitmekordsele manustamisele ööpäevas koos metformiiniga või ilma.

	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) 18. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,39	8,29
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) 52. nädalal²			
Algväärtus (keskmine)	8,25	8,40	8,37
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
HbA1c ≥7% algtaasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal 52. nädalal (%)			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insuliiniannus (IU ööpäevas) 52. nädalal²			
Algväärtus (keskmine)	89,94	88,57	90,38
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	10,16	1,33	-1,06
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Kehakaal (kg) 52. nädalal²			
Algväärtus (keskmine)	96,34	96,47	95,37
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,44	-1,95	-2,04
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² 19.–40. nädalal: ravieesmärgiga raviskeem insuliiniannuse kohandamiseks, et saavutada eelnevalt määratletud veresuhkru sihtväärtused (söögieelne veresuhkur <100 mg/dl (5,5 mmol/l), söögijärgne <140 mg/dl (7,8 mmol/l)).

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus = 0,0003

*** p-väärtus = 0,0005

p-väärtus = 0,0040

Empaglifloosiin lisaks baasinsuliinile

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina lisaks baasinsuliinile koos samaaegse metformiiniga ja/või sulfonüüluureaga või ilma metformiinita ja/või sulfonüüluureata hinnati 78-nädalases topeltblindas platseebokontrolliga uuringus. Esimese 18 nädala jooksul hoiti insuliiniannus stabiilsena, kuid järgneva 60 nädala jooksul annust korrigeeriti, et saavutada FPG <110 mg/dl.

18. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine (tabel 6).

78. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine ja insuliiniannuse vähenemine võrreldes platseeboga. Lisaks alanesisid empaglifloosiiniga FPG, kehakaal ja vererõhk

Tabel 6. Efektiivsustulemused 18. ja 78. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks baasinsuliinile koos metformiiniga või sulfonüüluureaga või ilma metformiini või sulfonüüluureata.^a

	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg	Empaglifloosiin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) 18. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,10	8,26	8,34
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) 78. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,09	8,27	8,29
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Baasinsuliini annus 78. nädalal (RÜ ööpäevas)			
Algväärtus (keskmine)	47,84	45,13	48,43
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	5,45	-1,21	-0,47
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*) - ravi lõpetajad, kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise veresuhkrualandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus <0,025

Neerupuudulikkusega patsiendid, platseebokontrolliga andmed 52. nädalal

Neerupuudulikkusega patsientidel uuriti empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina lisaks muule diabeediravile 52-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus.

Empaglifloosiinraviga saavutati 24. nädalal platseeboga võrreldes HbA1c statistiliselt oluline vähenemine (tabel 7) ja FPG kliiniliselt tähenduslik paranemine. HbA1c, kehakaalu ja vererõhu näitajate paranemine püsis 52. nädalani.

Tabel 7. 24. nädala tulemused empaglifloosiini kasutamise kohta neerupuudulikkusega 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel platseebokontrollitud uuringus.^a

	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg	Empaglifloosiin 25 mg	Platseebo	Empaglifloosiin 25 mg
	eGFR ≥60 kuni <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥45 kuni <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Algväärtus (keskmine)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,46 (-0,66, -0,27)
N	89	94	91	84	86
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²					
	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
Kehakaal (kg)²					
Algväärtus (keskmine)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,74 (-1,50, -0,03)
N	95	98	97	89	91
Süstoolne vererõhk (mmHg)²					
Algväärtus (keskmine)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-6,07 (-9,79, -2,34)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vere glükoosisalduse alandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

* p<0,0001

Kardiovaskulaarne ohutus

10 036 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti kaasanud kaheteistkümne 2. ja 3. faasi uuringu sõltumatult seostatud kardiovaskulaarsete juhtude prospektiivse eelnevalt määratletud metaanalüüsi andmetel ei suurendanud empaglifloosiin kardiovaskulaarseid riske.

Tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsioon

Neljas platseeboga kontrollitud uuringus saavutati empaglifloosiini monoterapiaga või empaglifloosiini lisamisega metformiinile, pioglitasonile või metformiinile + sulfonüüluureale algväärtusega ja

platseeboga võrreldes (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]) empaglifloosiini 10 mg annusega keskmine FPG muutus -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] ja empaglifloosiini 25 mg annusega keskmine FPG muutus -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l]. Seda toimet täheldati 24 nädala pärast ja see püsis 76 nädalat.

Veresuhkur 2 tundi pärast sööki

Empaglifloosiini kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile või metformiinile + sulfonüüluureale saavutati 24. nädalaks kliiniliselt oluline vähenemine 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosisalduses (toidutaluvustestis) (lisaravimina metformiinile: platseebo +5,9 mg/dl, 10 mg empaglifloosiin -46,0 mg/dl, 25 mg empaglifloosiin -44,6 mg/dl; lisaravimina metformiinile + sulfonüüluureale: platseebo -2,3 mg/dl, 10 mg empaglifloosiin -35,7 mg/dl, 25 mg empaglifloosiin -36,6 mg/dl).

Patsiendid, kelle HbA1c oli uuringu alguses > 10%

Kolme III faasi avatud uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati raske hüperglükeemiaga patsientidel (N=184, keskmine HbA1c uuringu alguses 11,15%) 24 nädalal empaglifloosiini 25 mg rühmas kliiniliselt oluline HbA1c vähenemine algväärtuse suhtes, 3,27%; platseeborühma ega 10 mg empaglifloosiini rühma nendes uuringutes ei olnud.

Kehakaal

Nelja platseeboga kontrollitud uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati empaglifloosiiniga 24. nädalaks kehakaalu vähenemine (platseeborühmas -0,24 kg, 10 g empaglifloosiini rühmas -2,04 kg ja 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,26 kg), mis püsis 52. nädalani (platseeborühmas -0,16 kg, 10 mg empaglifloosiini rühmas -1,96 kg ja 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,25 kg).

Vererõhk

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust hinnati 12-nädalases topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus kõrge vererõhuga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes kasutasid muud antidiabeetilist ravimit ja kuni 2 antihüpertensiivset ravimit. Kord ööpäevas manustatud empaglifloosiiniga saavutati oluline HbA1c langus ja ambulatoorse vererõhumonitooringu kohaselt ka 24 tunni keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu langus (tabel 8). Empaglifloosiiniga saavutati istuva asendi süstoolse vererõhu ja diastoolse vererõhu langus.

Tabel 8. Empaglifloosiini 12. nädala efektiivsustulemused raviga ohjamata vererõhu ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel platseeboga kontrollitud uuringus.^a

	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) 12. nädalal¹			
Algväärtus (keskmine)	7,90	7,87	7,92
Muutus võrreldes algväärtusega ²	0,03	-0,59	-0,62
Erinevus võrreldes platseeboga ² (95% CI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 tunni süstoolne vererõhk 12. nädalal³			
Algväärtus (keskmine)	131,72	131,34	131,18
Muutus võrreldes algväärtusega ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Erinevus võrreldes platseeboga ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 tunni diastoolne vererõhk 12. nädalal³			
Algväärtus (keskmine)	75,16	75,13	74,64
Muutus võrreldes algväärtusega ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Erinevus võrreldes platseeboga ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, full analysis set)

¹ LOCF, erakorraliste diabeediravimite järgsed väärtused eemaldatud.

² Keskmine väärtus on korrigeeritud HbA1c ja eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja vererõhuravimite arvu suhtes.

³ LOCF, erakorraliste diabeediravimite ja erakorraliste vererõhuravimite muutmise järgsed väärtused eemaldatud.

⁴ Keskmine väärtus on korrigeeritud süstoolse vererõhu algväärtuse, HbA1c ja eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja vererõhuravimite ravimite arvu suhtes.

⁵ Keskmine väärtus on kohandatud diastoolse vererõhu algväärtuse, HbA1c algväärtuse, eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja antihüpertensiivsete ravimite arvu suhtes.

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus <0,001

Nelja platseeboga kontrollitud uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati empaglifloosiiniga 24. nädalaks süstoolse vererõhu langus (empaglifloosiin 10 mg: -3,9 mmHg, empaglifloosiin 25 mg: -4,3 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg) ja diastoolse vererõhu langus (empaglifloosiin 10 mg: -1,8 mmHg, empaglifloosiin 25 mg: -2,0 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg), need püsisid 52. nädalani.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Jardiance'iga läbi viidud uuringute tulemused 2. tüüpi suhkurtõvega laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Empaglifloosiini farmakokineetikat on laialdaselt uuritud tervetel vabatahtlikel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. 5 mg annuse suukaudse manustamise järel imendus empaglifloosiin kiiresti, saavutades plasma tippkontsentratsiooni (t_{max} mediaan) 1,5 tundi pärast manustamist. Seejärel plasmakontsentratsioon vähenes bifaasiliselt, kiire jaotumisfaasi ja suhteliselt aeglase terminaalfaasiga. 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel oli tasakaalukontsentratsioonil keskmine plasma AUC 1870 nmol.h ja C_{max} 259 nmol/l; 25 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel olid need väärtused 4740 nM.h ja 687 nmol/l.

Empaglifloosiini süsteemne ekspositsioon suurenes annussõltuval viisil. Empaglifloosiini ühekordse annuse ja küllastuskontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid viitavad lineaarsele farmakokineetikale ajas. Tervete vabatahtlike ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vahel puudusid kliiniliselt olulised erinevused empaglifloosiini farmakokineetikas.

25 mg empaglifloosiini manustamine pärast suure rasva- ja kalorisaldusega söögikorda oli ekspositsioon veidi väiksem; paastutingimustega võrreldes vähenes AUC ligikaudu 16% ja C_{max} ligikaudu 37%. Kõnealust toidu toimet empaglifloosiini farmakokineetikale ei peetud kliiniliselt oluliseks, mistõttu empaglifloosiini võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Näiline jaotusruumala küllastuskontsentratsioonil on populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnanguliselt 73,8 l. Pärast [^{14}C]-empaglifloosiini suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele, jaotus sellest erütrotsüütidesse ligikaudu 37% ning plasmavalkudega seondus 86%.

Biotransformatsioon

Inimese plasmas ei tuvastatud empaglifloosiini peamisi metaboliite; kõige sagedamini esinenud metaboliidid olid kolm glükuroniidkonjugaati (2-, 3- ja 6-O-glükuroniid). Iga metaboliidi süsteemne ekspositsioon oli vähem kui 10% kogu ravimiga seotud ekspositsioonist. *In vitro* uuringute alusel võib arvata, et empaglifloosiini peamine metabolismitee inimestel on glükuroonimine uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 poolt.

Eliminatsioon

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt on empaglifloosiini näiline lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg hinnanguliselt 12,4 tundi ja näiline kliirens suukaudsel manustamisel 10,6 l/h. Empaglifloosiini suukaudsel manustamisel olid isikutevahelised erinevused ja jääkerinevused vastavalt 39,1% ja 35,8%. Kord ööpäevas manustamisel saavutati empaglifloosiini küllastusseisundi plasmakontsentratsioon viiendaks annuseks. Küllastuskontsentratsioonil täheldati kooskõlas poolväärtusajaga plasma AUC suhtes kuni 22% akumuleerumist. Pärast [^{14}C]-empaglifloosiini lahuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus ligikaudu 96% ravimiga manustatud radioaktiivsusest väljaheitega (41%) või uriiniga (54%). Valdav osa roojaga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim, ligikaudu pool uriiniga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidel ($eGFR <30...<90$ ml/min/1,73 m²) ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusega / lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel suurenes empaglifloosiini AUC normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes vastavalt 18%, 20%, 66% ja 48%. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli mõõduka neerupuudulikkusega ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusega / lõppstaadiumi neeruhaigusega isikutel sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli kerge ja raske neerupuudulikkusega isikutel ligikaudu 20% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et empaglifloosiini näiline kliirens suukaudsel manustamisel vähenes koos $eGFR$ -i vähenemisega, põhjustades ekspositsiooni suurenemise ravimi suhtes.

Maksapuudulikkus

Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsientidel suurenes empaglifloosiini AUC normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes vastavalt 23%, 47% ja 75% ning C_{max} ligikaudu 4%, 23% ja 48%.

Kehamassi indeks (BMI, body mass index)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud kehamassi indeksil kliiniliselt olulist mõju empaglifloosiini farmakokineetikale. Selle analüüsi kohaselt oli AUC 30, 35 ja 45 kg/m² BMI-ga patsientidel hinnanguliselt 5,82%, 10,4% ja 17,3% väiksem, võrreldes 25 kg/m² kehamassi indeksiga patsientidega.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei mõjutanud sugu kliiniliselt olulisel määral empaglifloosiini farmakokineetikat.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt oli 25 kg/m² kehamassi indeksiga asiaatidel AUC hinnanguliselt 13,5% kõrgem kui 25 kg/m² kehamassiindeksiga mitteasiaatidel.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud vanusel kliiniliselt olulist mõju empaglifloosiini farmakokineetikale.

Lapsed

Lastel empaglifloosiini farmakokineetikat uuritud ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, fertiilsuse ja varase arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel ja koertel tehtud pikaajalistes toksilisusuuringutes täheldati toksilisuse tunnuseid plasmakontsentratsioonidel, mis olid empaglifloosiini kliinilistest annustest 10 või rohkem korda kõrgemad. Enamus toksilisusest oli kooskõlas glükoosi uriiniga eritumise ja elektrolüütide tasakaalu häirete sekundaarsete farmakoloogiliste tagajärgedega, sealhulgas kehakaalu ja keha rasvasisalduse vähenemine, suurenenud toidutarbimine, kõhulahtisus, dehüdratsioon, seerumi glükoosisisalduse vähenemine ja teiste seeruminäitajate tõus, mis peegeldavad valguainevahetuse suurenemist ja glükoneogeneesi, uriini muutused, näiteks polüuuria ja glükosuuria ja mikroskoopilised muutused, sealhulgas mineraliseerumine neerudes ja mõnes pehmes koes ning veresoonte kudedes. Mõnel liigil täheldati neerudes liigest farmakoloogilisest toimest tingitud mikroskoopilisi muutusi, sealhulgas neerutorukeste laienemist ning neerutorukeste ja neeruvaagna mineraliseerumist ligikaudu 4 korda suurema kliinilise AUC juures kui empaglifloosiini 25 mg annusega saavutatav.

Empaglifloosiin ei ole genotoksiline.

2 aastases kartsinogensusuuringus ei suurendanud empaglifloosiin kasvajate esinemissagedust emastel rottidel kuni suurima annuseni 700 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 72 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon AUC põhjal. Isastel rottidel täheldati suurimate annuste juures ravist tulenevaid healoomulisi vaskulaarseid proliferatiivseid kahjustusi (hemangioome) mesenteeriumi lümfisõlmedes, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 26 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Rottidel täheldati annusel 300 mg kg kohta ööpäevas munandi interstitsiaalrakkude kasvajate suuremat esinemissagedust, kuid seda ei täheldatud annusel 100 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 18 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Mõlemad kasvajad on rottidel sagedased ja on vähetõenäoline, et need tulemused oleks inimestel asjakohased.

Empaglifloosiin ei suurendanud kasvajate esinemissagedust emastel hiirtel kuni annuseni 1000 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 62 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Empaglifloosiin tekitas isastel rottidel annusel 1000 mg kg kohta ööpäevas neerukasvajaid, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Nende kasvajate tekkemehhanism on seotud isaste hiirte loomuliku neeruhaiguste eelsoodumusega ja see metaboolne rada ei esine inimestel. Isastel hiirtel esinevaid neerukasvajaid ei peeta inimeste jaoks asjakohasteks.

Raviannustega inimesel saavutatavast ekspositsioonist küllaldasel määral suurema ekspositsiooni puhul ei omanud empaglifloosiin kõrvalmõju fertiilsusele või varasele lootearengule. Organtekke ajal manustatud empaglifloosiin ei olnud teratogeenne. Emasloomale mürgistel annustel põhjustas empaglifloosiin rottidel jäsemeluude paindeid ja suurendas küülikutel embrüote ja loodete hukkumist.

Rottidel tehtud pre- ja postnataalse toksilisuse uuringutes täheldati ligikaudu 4 korda empaglifloosiini maksimaalset kliinilist ekspositsiooni ületavate emaslooma ekspositsioonitasemetes juures kaaluübe vähenemist järglastel. Sellist toimet ei täheldatud empaglifloosiini maksimaalse kliinilise ekspositsiooniga võrdse süsteemse ekspositsiooni juures. Selle leiu tähtsus inimestel ei ole teada.

Rottidel läbi viidud juveniilse toksilisuse uuringus, kus empaglifloosiini manustati 21. postnataalsest päevast kuni 90. postnataalse päevani, täheldati juveniilsetel rottidel mittekahjulikku, minimaalset kuni kergelt neerutuubulite ja neeruvaagna laienemist ainult annustel 100 mg/kg/ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui 25 mg maksimaalne kliiniline annus. Pärast 13-nädalast ravimivaba taastumisperioodi neid leide ei tuvastatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Hüdroksüpropüütselluloos

Natriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Makrogool (400)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannusteks perforeeritud PVC/alumiiniumblistrid.

Pakendid sisaldavad 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1; 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

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, õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.05.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Empagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg empagliflosiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi; lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jardiance 10 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakendid (perforeeritud)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 10 mg tabletid
Empagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Empagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg empagliflosiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi; lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jardiance 25 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakendid (perforeeritud)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 25 mg tabletid
Empagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Empaglifloosiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jardiance ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jardiance'i võtmist
3. Kuidas Jardiance'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jardiance'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jardiance ja milleks seda kasutatakse

Jardiance sisaldab toimeainet empaglifloosiin, mis toimib neerudes oleva valgu, naatriumi-glükoosi kaastransporter-2 (SGLT2) blokeerimise kaudu. SGLT2 takistab glükoosi eritumist uriini, põhjustades neerudes vere filtreerimise ajal glükoosi tagasiimendumist vereringesse. Seda valku blokeerides kutsub ravim esile glükoosi (veresuhkru) eemaldamise uriini kaudu, vähendades seeläbi 2. tüüpi suhkurtõve tõttu kõrgeenenud veresuhkrut.

Arst on selle ravimi teile määranud, et langetada veresuhkru sisaldust.

- Jardiance'i kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanud (18-aastastel ja vanematel) patsientidel, kelle suhkurtõbe ei ole võimalik küllaldaselt ohjata ainult dieedi ja kehalise koormuse abil.
- Jardiance'i võib ilma teiste ravimiteta kasutada patsientidel, kes ei saa kasutada metformiini (üht teist suhkurtõve ravimit).
- Jardiance'i võib kasutada ka koos teiste ravimitega. Need võivad olla suukaudsed ravimid või süstitav insuliin.

Ravi ajal tuleb jätkata dieedi järgimist ja säilitada füüsiline koormus nii, nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teile rääkinud.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille põhjuseks on nii teie geenid kui ka elustiil. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, siis teie kõhunääre ei tooda vere veresuhkru reguleerimiseks vajalikul määral insuliini või teie organism ei suuda oma insuliini tõhusalt kasutada. Selle tagajärjeks on kõrgeenenud veresuhkur ja see võib põhjustada meditsiinilisi probleeme, näiteks südamehaigusi, neeruhaigusi, nägemiskaotust ja verevarustuse vähenemist jäsemetes.

2. Mida on vaja teada enne Jardiance'i kasutamist

Ärge kasutage Jardiance'i:

- Kui olete empaglifloosiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist ja ravi jooksul pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- Kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. See tüüp algab tavaliselt noores eas ning sellisel juhul ei tooda teie keha üldse insuliini.
- Kui teil esineb kiire kaalulangus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiire ja sügav hingamine, segasusseisund, unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi ebatavaline lõhn, siis võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad olla „diabeetilise ketoatsidoosi“ tunnused, mis on suhkurtõve korral esineda võiv seisund, mida põhjustab „ketokehade“ arvu suurenemine teie uriinis või veres (tuvastatav analüüsides). Diabeetilise ketoatsidoosi tekkeriski võivad suurendada pikaajaline paastumine, liigne alkoholitartamine, vedelikupuudus kehas, insuliinannuse äkiline vähendamine või suurenenud insuliinivajadus pärast mahukat operatsiooni või rasket haigust.
- Kui teil on rasked neeruprobleemid, mis puhul võib teie arst määrata teistsuguse ravi.
- Kui olete 75-aastane või vanem, võib ravimist tingitud suurenenud uriinieritus mõjutada teie keha vedelikutasakaalu ja suurendada vedelikukaotuse riski. Selle võimalikud tunnused on loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ jaotises „Dehüdratsioon“.
- Kui olete 85-aastane või vanem, ei peaks te alustama ravi Jardiance'iga.
- Kui teil on iiveldus, kõhulahtisus või palavik, või kui te ei suuda süüa või juua. Need seisundid võivad põhjustada vedelikukaotust. Arst võib paluda teil Jardiance'i võtmise kuni paranemiseni lõpetada, et ennetada liiga suurt vedelikukadu.
- Kui teil on raske neerupõletik või palavikuga kulgev kuseteedepõletik. Arst võib paluda teil Jardiance'i võtmise kuni paranemiseni lõpetada.

Uriini glükoosisisaldus

Ravimi võtmise ajal selle toimemehhanismi tõttu näitavad uriinianalüüsid, et uriin sisaldab suhkrut.

Lapsed ja noorukid

Jardiance'i ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18. aastastel noorukitel, sest selle ravimi kasutamist ei ole nendes vanuserühmades uuritud.

Muud ravimid ja Jardiance

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rääkige kindlasti arstile, kui:

- Te kasutate kehast vedelikku eemaldavaid ravimeid (diureetikume). Arst võib paluda teil Jardiance'i võtmise lõpetada. Liigse vedelikukaotuse võimalikud tunnused on loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.
- Te kasutate teisi veresuhkru sisaldust vähendavaid ravimeid, näiteks insuliini või sulfonüüluurea preparaate. Arst võib soovida nende teiste ravimite annust vähendada, et ennetada veresuhkru liigset alanemist (hüoglükeemiat).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge kasutage Jardiance'i, kui olete rase. Ei ole teada, kas Jardiance on sündimata lapsele kahjulik. Ärge kasutage Jardiance'i imetamise ajal. Ei ole teada, kas Jardiance eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Jardiance mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Selle ravimi kasutamine koos sulfonüüluurearühma ravimite või insuliiniga võib põhjustada veresuhkru langust liiga madalale (hüpoglükeemiat), mis võib tekitada selliseid sümptomeid nagu värin, higistamine või nägemise muutused, mis omakorda võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete Jardiance'i kasutamise ajal peapööritust, siis ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

Jardiance sisaldab laktoosi

Jardiance sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Jardiance'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Jardiance'i algannus on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas. Arst otsustab, kas suurendada teie annust 25 milligrammini üks kord ööpäevas.
- Kui teil on probleeme neerudega, võib arst otsustada mitte suurendada annust üle 10 mg üks kord ööpäevas.
- Arst määrab teile sobiva annuse. Ärge muutke ravimi annust, kui arst ei ole seda öelnud.

Ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt koos veega alla.
- Tableti võib võtta nii koos toiduga kui ka ilma.
- Tableti võib sisse võtta mistahes kellaajal. Proovige tablett iga päev sisse võtta samal kellaajal. See aitab ravimi võtmise vajadust meeles pidada.

Arst võib Jardiance'i määrata koos mõne teise suhkurtõveravimiga. Tervisele parimate tulemuste saamiseks võtke kõiki ravimeid vastavalt arsti juhisteile.

Dieedi järgimine ja füüsiline koormus aitab organismil veresuhkrut paremini kasutada. Jardiance'i kasutamise ajal tuleb jätkata arsti soovitatud dieedi ja füüsilise koormusega.

Kui te võtate Jardiance'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Jardiance'i rohkem kui ette nähtud, rääkige kohe oma arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimipakk kaasa.

Kui te unustate Jardiance'i võtta

Kui unustasite tableti võtta, siis sõltub edasine sellest, millal tuleb võtta järgmine annus.

- Kui järgmise annuseni on 12 tundi või rohkem, võtke Jardiance sisse kohe, kui meenub. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Kui järgmise annuseni on vähem kui 12 tundi, jätke vahelejäädud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui Jardiance jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Jardiance'i kasutamise

Ärge katkestage Jardiance'i võtmist ilma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate Jardiance'i kasutamise, võib teie veresuhkru sisaldus suurenedada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Juhul kui teil esineb ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse:

Diabeetiline ketoatsidoos, täheldatud harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Diabeetilise ketoatsidoosi haigusnähud on järgmised (vt ka lõik 2, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

- ketokehade arvu suurenemine uriinis või veres
- kiire kaalulangus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- ülemäärane janu
- kiire ja sügav hingamine
- segasusseisund
- ebataoline unisus või väsimus
- magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi imelik lõhn.

See võib tekkida sõltumata vere suhkrusisaldusest. Arst võib Jardiance-ravi kas ajutiselt või lõplikult peatada.

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, võtke ühendust oma arstiga nii kiiresti kui võimalik.

Madal veresuhkur (hüpoglükeemia), mida esineb väga sageli (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Kui te kasutate Jardiance'i koos mõne teise veresuhkru alandaja, näiteks sulfonüüluurea või insuliiniga, on madala veresuhkru tekkerisk suurem. Madala veresuhkru tunnused võivad olla:

- värin, higistamine, suur ärevus või segadus, kiire pulss,
- suur söögiisu, peavalu.

Arst räägib teile, kuidas korrigeerida madalat veresuhkrusisaldust ja mida teha, kui teil tekib mõni ülalnimetatud tunnus. Kui teil on madala veresuhkru sümptomid, siis võtke glükoositablette, sööge ära suure suhkrusisaldusega suupiste või jooge puuviljamahla. Võimalusel mõõtke oma veresuhkrut ja puhake.

Kuseteede infektsioon, esineb sageli (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Kuseteede nakkuse sümptomid on:

- põletav tunne urineerimisel
- hägune uriin
- valu vaagnapiirkonnas või selja keskosas (kui haigestunud on ka neerud)

Urineerimisvajadust või urineerimissagedust võib suurendada ka see, kuidas Jardiance toimib, kuid tegemist võib olla ka kuseteede nakkuse sümptomitega; kui sümptomid süvenevad, peaksite võtma ühendust oma arstiga.

Dehüdratsioon, esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Vedelikukaotuse tunnused ei ole spetsiifilised, kuid nendeks võivad olla:

- ebataoline janu
- pearinglus või tasakaaluhäire püstitõusmisel
- minestamine või teadvusekaotus

Muud Jardiance'i võtmisega seotud kõrvaltoimed:

Sage

- soor või pärmseenenakkus välissuguelunditel (kandidiaas)

- tavapärasest suurem uriinikogus või urineerimissagedus
- sügelus

Aeg-ajalt

- pingetunne või valu põie tühjendamisel

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jardiance'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on kahjustatud või kahtlane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jardiance sisaldab

- Toimeaine on empaglifloosiin.
 - Üks tablett sisaldab 10 mg või 25 mg empaglifloosiini.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: laktoosmonohüdraat (vt lõigu 2 lõpus jaotist „Jardiance sisaldab laktoosi“), mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat;
 - õhuke polümeerikatte: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, makrogool (400), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Jardiance välja näeb ja pakendi sisu

Jardiance'i 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, kahvatukollased, kaksikkumerad ja kaldservadega. Tableti ühele küljele on pressitud „S10“ ja teisele küljele Boehringer Ingelheimi logo. Tableti läbimõõt on 9,1 mm.

Jardiance'i 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, kahvatukollased ja kaksikkumerad. Tableti ühele küljele on pressitud „S25“ ja teisele küljele Boehringer Ingelheimi logo. Tablett on 11,1 mm pikk ja 5,6 mm lai.

Jardiance'i tabletid on saadaval ühikannustena perforeeritud PVC/alumiiniumblistrites. Pakendis on 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.