

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Jardiance 10 mg filmtabletta

Jardiance 25 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Jardiance 10 mg filmtabletta

10 mg empagliflozin tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Tablettánként 154,3 mg vízmentes laktóznak megfelelő laktóz-monohidrátot tartalmaz.

Jardiance 25 mg filmtabletta

25 mg empagliflozin tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Tablettánként 107,4 mg vízmentes laktóznak megfelelő laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Jardiance 10 mg filmtabletta

Kerek, halványsárga, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű, egyik oldalán „S10”, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátott filmbevonatú tabletták (tabletták átmérője: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmtabletta

Ovális, halványsárga, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „S25”, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátott filmbevonatú tabletták (tabletták hossza: 11,1 mm, szélessége: 5,6 mm).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Jardiance a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javallott felnőtteknél a glikémiás kontroll javítására az alábbiak szerint:

#### Monoterápia

Ha a diéta és testmozgás önmagában nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt, és a betegnél a metformin-kezelés intolerancia miatt nem alkalmazható.

#### Kiegészítő kombinációs kezelés

Ha a glükózsztintet csökkentő egyéb gyógyszerekkel, például inzulinnal egyidejűleg alkalmazva azok a

diétával és a testmozgással együtt sem biztosítanak megfelelő glikémiás kontrollt (a különböző kombinációkra vonatkozóan a rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és az 5.1 pontban).

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

### Adagolás

#### Monoterápia és kiegészítő kombinációs kezelés

A javasolt kezdő adag naponta egyszer 10 mg empagliflozin monoterápiaként, illetve a glükózsztintet csökkentő egyéb gyógyszerekhez, köztük az inzulinhoz, kiegészítő kombinációs kezelésként adva is. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják a napi egyszer adott 10 mg empagliflozint, eGFR értékük  $\geq 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, és szorosabb glikémiás kontrollt igényelnek, az adag emelhető napi egyszer 25 mg-ra. A maximális napi adag 25 mg (lásd alább és a 4.4 pontban).

Ha az empagliflozint szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében fontolóra vehető alacsonyabb szulfanilurea, illetve inzulin dózisos alkalmazása (lásd 4.5 és 4.8 pont).

#### Speciális betegcsoportok

##### Károsodott veseműködés

Hatásmechanizmusa miatt az empagliflozin hatásossága a veseműködéstől függ. A  $\geq 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> eGFR- vagy  $\geq 60$  ml/perc kreatinin-clearance-ű (CrCl) betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Az empagliflozin alkalmazása nem kezdhető el  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-nél kisebb eGFR- vagy 60 ml/perc-nél kisebb CrCl-ű betegek esetén. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják az empagliflozint, és eGFR-értékük tartósan 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> alatt vagy CrCl-értékük 60 ml/perc alatt van, az empagliflozin adagját naponta egyszer 10 mg-ra kell módosítani, vagy ezt az adagot kell fenntartani. Az empagliflozin-kezelést abba kell hagyni, ha a beteg eGFR-értéke tartósan 45 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték alá vagy CrCl-értéke tartósan 45 ml/perc alá csökken (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Az empagliflozin nem alkalmazható végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek, illetve dializált betegek körében, mivel esetükben a gyógyszer várhatóan nem hatékony (lásd 4.4 és 5.2 pont).

##### Károsodott májműködés

Károsodott májműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Súlyosan károsodott májműködésű betegek esetében fokozott az empagliflozin-expozíció. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, ezért a készítmény alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 5.2 pont).

##### Idősek

Az életkor alapján nincs szükség dózismódosításra. 75 éves és idősebb betegek esetén figyelembe kell venni a volumendeplició fokozott kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 85 éves és idősebb betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, ezért az empagliflozin alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 4.4 pont).

##### Gyermekek és serdülők

Az empagliflozin biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A tablettát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni, és vízzel, egészben kell lenyelni. Ha egy adag bevétele kimarad, akkor az adagot be kell venni, amint a beteg eszébe jut. Kétszeres adagot nem szabad egy nap alatt bevenni.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Általános figyelemztetés

A Jardiance nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél, illetve diabeteses ketoacidosis kezelésére.

#### Diabeteses ketoacidosis

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-inhibitorokkal, köztük empagliflozinnal kezelt betegeknél diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteiről számoltak be, köztük életveszélyes esetekről. A forgalomba hozatalt követően jelentett számos esetben atípusos formában, csak mérsékelten emelkedett, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti vércukorszintek mellett jelentkezett a kórállapot. Nem ismert, hogy az empagliflozin magasabb adagjai mellett nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a DKA.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát olyan nem specifikus események fellépése esetén is mérlegelni kell, mint a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, rendkívüli szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradékonyság vagy aluszékonyság. Amennyiben ezek a tünetek fellépnek, a betegeknél azonnal vizsgálni kell a ketoacidosist a vércukorszinttől függetlenül.

Az empagliflozinnal végzett kezelést azonnal le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél DKA feltételezhető vagy DKA-t diagnosztizáltak.

Azoknál a betegeknél, akiket nagyobb sebészeti beavatkozás vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizálnak, meg kell szakítani a kezelést. Az empagliflozin-kezelést mindkét esetben azután lehet újratekinteni, miután a beteg állapota stabilizálódott.

Az empagliflozin alkalmazásának megkezdése előtt figyelembe kell venni a beteg kórelőzményében szereplő olyan egyéb tényezőket is, amelyek ketoacidosisra hajlamosíthatnak.

A DKA magasabb kockázatának kitett betegek közé tartoznak a csekély béta-sejt rezervfunkcióval rendelkező betegek (például alacsony C-peptid-szinttel rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek vagy felnőttek latens autoimmun diabeteze (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) esetén, illetve olyan betegek, akiknek a kórelőzményében pancreatitis szerepel), a csökkent táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezető betegségekben szenvedő betegek, azok a betegek, akiknél csökkentik az inzulin dózist, illetve akiknek akut betegség, műtét vagy alkohol abusus miatt fokozott az inzulinigényük. Ezeknél a betegeknél óvatosan alkalmazandók az SGLT2-inhibitorok.

Azoknál a betegeknél, akiknél az SGLT2-inhibitor kezelés alatt korábban DKA alakult ki, nem javasolt az SGLT2-inhibitorral végzett kezelés újraindítása, kivéve, ha azonosítottak és kiküszöböltek valamilyen egyéb, egyértelmű kiváltó tényezőt.

Az empagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, ezért az empagliflozin 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére nem alkalmazható. A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adatok arra utalnak, hogy 1-es típusú diabetesben szenvedők SGLT2-inhibitorokkal végzett kezelésekor a DKA előfordulása gyakori.

#### Károsodott veseműködés

A Jardiance alkalmazása nem kezdhető meg 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-nél kisebb eGFR- vagy 60 ml/perc-nél kisebb CrCl-ű betegek esetén. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják az empagliflozint és

eGFR-értékük tartósan 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> alatt vagy CrCl-értékük 60 ml/perc alatt van, az empagliflozin adagját módosítani kell vagy naponta egyszer 10 mg szinten kell tartani. Az empagliflozin-kezelést abba kell hagyni, ha a beteg eGFR-értéke tartósan 45 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték alá vagy CrCl-értéke tartósan 45 ml/perc alá csökken. Az empagliflozin nem alkalmazható végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, illetve dializált betegeknél, mivel esetükben a gyógyszer várhatóan nem hatékony (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### A veseműködés monitorozása

Hatásmechanizmusa miatt az empagliflozin hatásossága a veseműködéstől függ. Ezért a veseműködés alábbiak szerinti rendszeres ellenőrzése javasolt:

- Az empagliflozin-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során időszakosan, azaz legalább évente (lásd 4.2, 5.1 és 5.2 pont).
- Minden egyidejűleg alkalmazandó, a veseműködést esetlegesen negatívan befolyásoló gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt.

#### Májkárosodás

Az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során májkárosodásról számoltak be. A májkárosodás és az empagliflozin között ok-okozati kapcsolatot nem állapítottak meg.

#### Idősek

Az empagliflozinnak a vizelettel történő glükózkiválasztásra gyakorolt hatását ozmotikus diuresis kíséri, ami befolyásolhatja a hidráltási állapotot. A 75 éves és idősebb betegek esetében fokozott lehet a volumendepléció kockázata. E betegek empagliflozin-kezelése során nagyobb számban jelentkeztek a volumendeplécióval kapcsolatos mellékhatások, mint a placebo csoportban (lásd 4.8 pont).

A 85 éves és idősebb betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. Ezért az empagliflozin-kezelés megkezdése ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd a 4.2 pont).

#### A volumendepléció kockázata

Az SGLT2-inhibitorok hatásmechanizmusa alapján a terápiás glycosuriát kísérő ozmotikus diuresis mérsékelt vérnyomáscsökkenéshez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknél egy empagliflozin okozta vérnyomáscsökkenés kockázatot jelenthet, például ismert cardiovascularis betegségben szenvedő vagy vérnyomáscsökkentőt szedő betegek esetében, akiknek az anamnesisében hypotonia fordult elő, illetve a 75 éves vagy idősebb betegeknél.

Esetleges folyadékvesztéssel járó állapotok (például gastrointestinalis betegség) esetén javasolt az empagliflozin-kezelésben részesülő beteg hidráltási állapotának (például fizikális vizsgálattal, vérnyomásméréssel és laboratóriumi vizsgálatokkal, köztük a hematokrit érték meghatározásával) és elektrolit egyensúlyának gondos monitorozása. A folyadékvesztés korrigálásáig megfontolandó az empagliflozin-kezelés átmeneti felfüggesztése.

#### Húgyúti fertőzések

A nemkívánatos eseményként jelentett húgyúti fertőzés összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg empagliflozin-kezelés, illetve placebo alkalmazása esetén, és nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal kezelt betegek körében (lásd 4.8 pont). A szövődményes húgyúti fertőzések (például pyelonephritis vagy urosepsis) hasonló gyakorisággal jelentkeztek az empagliflozin-kezelés, illetve placebo alkalmazása esetén. Szövődményes húgyúti fertőzések jelentkezése esetén azonban megfontolandó az empagliflozin-kezelés átmeneti felfüggesztése.

#### Szívelégtelenség

A New York Heart Association (NYHA) I-II. stádiumában korlátozottak a tapasztalatok, a NYHA

III-IV. stádiumában pedig nincsenek klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok.

#### Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A Jardiance hatásmechanizmusa miatt a készítményt szedő betegek vizelete pozitív vizsgálati eredményt ad a glükózra nézve.

#### Laktóz

A tableta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Farmakodinámiás interakciók

##### Diuretikumok

Az empagliflozin fokozhatja a tiazid diuretikumok és a kacsdiuretikumok diuretikus hatását, ezáltal növelheti a dehydratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

##### Inzulin és inzulin-szekretagóg szerek

Az inzulin és inzulin-szekretagóg szerek, például a szulfanilureák fokozhatják a hypoglykaemia kockázatát. Ezért, ha empagliflozinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb inzulin vagy inzulin-szekretagóg dózisok alkalmazására lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

#### Farmakokinetikai interakciók

##### Más gyógyszerek hatása az empagliflozinra

*In vitro* adatok alapján az empagliflozin emberben elsődlegesen glükuronidációval metabolizálódik az UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 és UGT2B7 uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferáz enzimek által. Az empagliflozin szubsztrátja a humán OAT3, OATP1B1 és OATP1B3 uptake transzportereknek, de nem szubsztrátja az OAT1-nek és az OCT2-nek. Az empagliflozin szubsztrátja a P-glikoproteinnek (P-gp) és az emlőrák rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein - BCRP).

Az empagliflozin és – az UGT enzimeket és az OAT3 fehérjét gátló – probenecid egyidejű alkalmazása során az empagliflozin maximális plazmakoncentrációja ( $C_{max}$ ) 26%-kal, a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) pedig 53%-kal növekedett. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az UGT indukció empagliflozinra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az UGT enzimek ismert induktoraival történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, mert az a gyógyszer hatásosságának csökkenését okozhatja.

Egy gemfibrozillal – az OAT3 és az OATP1B1/1B3 transzporterek *in vitro* inhibitorával – végzett interakciós vizsgálatban kimutatták, hogy az empagliflozin  $C_{max}$  értéke 15%-kal, az AUC érték pedig 59%-kal emelkedett az egyidejű alkalmazást követően. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az OATP1B1/1B3 transzporterek rifampicin egyidejű alkalmazása által előidézett gátlása az empagliflozin  $C_{max}$ -értékének 75%-os, az AUC-értéknek pedig 35%-os emelkedését eredményezte. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az empagliflozin-expozíció hasonló volt a P-gp inhibitor verapamil egyidejű alkalmazása mellett, valamint anélkül, ami arra utal, hogy a P-gp gátlása nem gyakorol semmilyen klinikailag jelentős hatást az empagliflozinra.

Egészséges önkéntesek körében végzett interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin

farmakokinetikáját nem befolyásolja a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a warfarin, a verapamil, a ramipril, a szimvasztatin, a toraszemid és a hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása.

#### Az empagliflozin hatásai más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gátolja, nem inaktíválja, illetve nem indukálja a CYP450 izoenzimeket. Az empagliflozin nem gátolja az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 illetve az UGT2B7 enzimet. A CYP450 fő izoformáit érintő gyógyszerinterakciók előfordulása empagliflozin és ezen enzimek szubsztrátjainak egyidejű alkalmazásakor nem valószínű.

Az empagliflozin terápiás dózisban nem gátolja a P-gp-t. *In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy az empagliflozin kölcsönhatásba lép a P-gp szubsztrát gyógyszerekkel. A P-gp szubsztrát digoxin és empagliflozin egyidejű alkalmazása során a digoxin AUC értéke 6%-kal,  $C_{max}$  értéke pedig 14%-kal nőtt. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az empagliflozin klinikailag jelentős plazmakoncentrációban *in vitro* nem gátolja a humán felvételi transzportereket, például az OAT3, az OATP1B1 és az OATP1B3 fehérjéket, ennek alapján e felvételi transzporterek szubsztrátjaival való gyógyszerinterakció nem valószínű.

Egészséges önkéntesek körében végzett interakciós vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a szimvasztatin, a warfarin, a ramipril, a digoxin, a diuretikumok és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az empagliflozin terhes nőknél való alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek azt igazolták, hogy az empagliflozin nagyon kis mennyiségben átjut a placentán a gesztáció késői szakaszában, a korai embrionális fejlődés tekintetében azonban nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat. Állatkísérletek azonban a posztnatális fejlődésre gyakorolt káros hatásokat igazoltak (lásd 5.3 pont). A Jardiance alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség ideje alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az empagliflozin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok az empagliflozin anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Jardiance alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

### Termékenység

A humán termékenységre kifejtett hatásokat illetően nem végeztek vizsgálatokat a Jardiance esetében. Az állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Jardiance kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tegyenek óvintézkedéseket a gépjárművezetés és a gépek kezelése során jelentkező hypoglykaemia elkerülése érdekében, különösen akkor, ha a Jardiance-ot szulfanilureával és/vagy inzulinnal együtt alkalmazzák.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az empagliflozin biztonságosságának értékelése céljából végzett klinikai vizsgálatokba összesen 13 076, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget vontak be. 2856 beteg 10 mg, 3738 beteg 25 mg empagliflozint kapott legalább 24 héten keresztül, és 601, illetve 881 beteg kapta legalább 76 héten keresztül önmagában vagy metforminnal, szulfanilureával, pioglitazonnal, DPP-4 inhibitorral vagy inzulinnal kombinációban.

Öt, 18–24 héten keresztül tartó placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek 2971 beteg bevonásával, melyek során 995 beteg kapott placebót, és 1976 beteg empagliflozint. A nemkívánatos események teljes előfordulási gyakorisága az empagliflozinnal kezelt betegek között hasonló volt, mint a placebo csoport betegei körében. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hypoglykaemia volt a szulfanilureával vagy inzulinnal történő egyidejű alkalmazáskor (lásd a kiválasztott mellékhatások leírásánál).

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A placebo kontrollos vizsgálatokban empagliflozinnal kezelt betegek esetében jelentett mellékhatásokat szervrendszerek és a MedDRA által javasolt kifejezések szerint osztályozva az alábbi táblázat mutatja be (1. táblázat).

A mellékhatások abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatok során jelentett mellékhatások

<b>Szervrendszer</b>	<b>Nagyon gyakori</b>	<b>Gyakori</b>	<b>Nem gyakori</b>	<b>Ritka</b>
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>		Vaginalis moniliásis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések <sup>a</sup> Húgyúti fertőzések <sup>a</sup>		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hypoglykaemia (szulfanilureával, illetve inzulinnal történő egyidejű alkalmazáskor) <sup>a</sup>			Diabetikus ketoacidosis <sup>*, b</sup>
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Pruritus (generalizált)		
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			Volumendepletio <sup>a</sup>	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Fokozott vizeletürítés <sup>a</sup>	Dysuria	

<sup>a</sup>a további információkat lásd az alábbi alpontokban

<sup>b</sup>a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származik

\*-lásd 4.4 pont

## Kiválasztott mellékhatások leírása

### Hypoglykaemia

A hypoglykaemia gyakorisága az egyes vizsgálatokban a háttérkezeléstől függött.

#### *Enyhe hypoglykaemia*

Az enyhe hypoglykaemia gyakorisága hasonló volt az empagliflozin és a placebo csoportban, valamint metforminnal illetve pioglitazonnal önmagában vagy metforminnal együtt való kombinálása esetén. Nagyobb gyakoriságot észleltek, amikor az empagliflozint metformin és egy szulfanilurea mellé adták (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), valamint amikor inzulin mellé – metforminnal vagy anélkül, illetve szulfanilureával vagy anélkül – adták (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 27,1%, placebo: 20,6% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin adagját nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg: 36,1%, empagliflozin 25 mg: 34,8%, placebo 35,3% a 78 hetes vizsgálat során).

#### *Súlyos hypoglykaemia (beavatkozást igénylő hypoglykaemia)*

A major hypoglykaemia gyakorisága nem volt nagyobb az empagliflozin-, mint a placebo csoportban, önmagában, metforminnal, metforminnal és szulfanilureával, valamint pioglitazonnal és metforminnal vagy anélkül alkalmazva sem. Fokozott gyakoriságot észleltek, amikor az empagliflozint inzulin mellé – metforminnal vagy anélkül, illetve szulfanilureával vagy anélkül – adták (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin adagját nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% a 78 hetes vizsgálat során).

### Vaginalis moniliiasis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések

Vaginalis moniliiasisról, vulvovaginitisről, balanitisről és egyéb genitális fertőzésekről gyakrabban számoltak be az empagliflozinnal kezelt betegek esetében (empagliflozin 10 mg: 4,1%, empagliflozin 25 mg: 3,7%) mint a placebo-csoportban (0,9%). Ezekről a fertőzésekről gyakrabban számoltak be az empagliflozinnal kezelt nők, mint a placebo-csoportban lévő nők körében, férfiak esetében viszont kevésbé volt kifejezett a gyakoriságban mutatkozó különbség. A genitális fertőzések enyhe–közepes súlyosságúak voltak.

### Fokozott vizeletürítés

Fokozott vizeletürítést (például az alábbi, előre meghatározott kifejezések alatt jelentett eseményeket: pollakisuria, polyuria és nycturia) nagyobb gyakorisággal figyeltek meg az empagliflozinnal kezelt betegeknél (empagliflozin 10 mg: 3,4%, empagliflozin 25 mg: 3,2%), mint placebo alkalmazása mellett (1,0%). A fokozott vizeletürítés többnyire enyhe vagy közepes intenzitású volt. A nycturia jelentési gyakorisága hasonló volt a placebo és az empagliflozin mellett (<1%).

### Húgyúti fertőzés

A mellékhatásként jelentett húgyúti fertőzések összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg empagliflozinnal és a placebóval (7,6%) kezelt betegek csoportjában, és nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal kezeltéknél (9,3%). A placebo-csoporthoz hasonlóan az empagliflozin-csoportban is gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő húgyúti fertőzések szerepeltek. A húgyúti fertőzések intenzitása (enyhe, közepes, súlyos) hasonló volt az empagliflozinnal és a placebóval kezelt betegek esetében. Nőknél gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésről az empagliflozinnal kezeltéknél, mint a placebóval kezeltéknél, míg férfiaknál nem volt különbség.

### Volumendeplició

A volumendeplició összesített gyakorisága (amely tartalmazza az alábbi, előre meghatározott kifejezések alatt jelentett eseményeket: csökkent vérnyomás [ambulánsan mérve], csökkent szisztolés vérnyomás, dehydratio, hypotonia, hypovolaemia, orthostaticus hypotonia és syncope) hasonló volt az empagliflozinnal (empagliflozin 10 mg: 0,5%, empagliflozin 25 mg: 0,3%) és a placebóval (0,3%) kezelt betegeknél. A volumendeplicióval kapcsolatos események gyakorisága nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal (2,3%), illetve a 25 mg empagliflozinnal (4,4%) kezelt 75 éves és idősebb betegek körében, mint placebo mellett (2,1%).

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az empagliflozin 800 mg-ig terjedő (a maximális napi adag 32-szeresének megfelelő) egyszeri adagjainak egészséges önkénteseknél történt alkalmazása, valamint az empagliflozin 100 mg-ig terjedő (a maximális napi adag 4-szeresének megfelelő) napi többszöri adagjainak 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek történt alkalmazása során toxicitás nem volt tapasztalható. Az empagliflozin fokozza a glükóz kiválasztódását a vizeletbe, ami a vizeletmennyiség fokozódásához vezet. A vizeletmennyiség megfigyelt növekedése nem volt dózisfüggő, és klinikailag nem jelentős. 800 mg-t meghaladó dózisokkal nincsenek humán tapasztalatok.

### Kezelés

Túladagolás esetén gondoskodni kell a beteg klinikai állapotának megfelelő kezelés megkezdéséről. Az empagliflozin haemodialysisel történő eltávolíthatóságát nem vizsgálták.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerek, egyéb vércukorszint-csökkentő szerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BX12

### Hatásmechanizmus

Az empagliflozin a nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2) reverzibilis, igen potens ( $IC_{50}$  1,3 nmol) és szelektív kompetitív inhibitora. Az empagliflozin nem gátol a perifériás szövetekbe irányuló glükóztranszport szempontjából fontos egyéb glükóztranszportereket, és 5000-szer szelektívebb az SGLT2-vel szemben, mint a bélben történő glükózfelszívódásért felelős legfontosabb transzporterrel, az SGLT1-gyel szemben. Az SGLT2 nagymértékben expresszálódik a vesében, míg más szövetekben nagyon gyengén vagy egyáltalán nem expresszálódik. Főként ez a transzporter felelős a glükóz glomeruláris filtrátumból a keringésbe történő reabszorpciójáért. 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetében nagyobb mennyiségű glükóz filtrálódik és reabszorbeálódik.

Az empagliflozin a renális glükóz reabszorpció csökkentésével javítja a glikémiás kontrollt a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek. A vesék által ezzel a glycuressis-mechanizmussal kiválasztott glükóz mennyisége a vércukorszinttől és a GFR-től függ. A 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetén az SGLT2 gátlása a glükózfelesleg vizelettel történő kiválasztását eredményezi.

2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a vizelettel történő glükózkiválasztás azonnal megnő az empagliflozin első adagja után, és a 24 órás adagolási intervallum során folyamatos marad. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a 4 hetes kezelési időszak végéig fennmaradt, és mértéke átlagosan körülbelül 78 g/nap volt. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a plazma glükózsintjének azonnali csökkenését eredményezte a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek.

Az empagliflozin az éhgyomri és a postprandialis plazma glükózsztint egyaránt csökkenti. Az empagliflozin hatásmechanizmusa független a béta-sejt-funkciótól és az inzulinúttól, ami hozzájárul a hypoglykaemia kockázatának csökkentéséhez. A béta-sejt funkció helyettesítő markereinek, például a Homeostasis Model Assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) markernek a javulását észlelték. Ezenkívül a vizelettel történő glükózkiválasztás beindítja a kalóriaégetést, ami a testszír és a testtömeg csökkenésével jár. Az empagliflozin alkalmazása mellett megfigyelt glycosuriát enyhe diuresis kíséri, ami hozzájárulhat a vérnyomás tartós, mérsékelt csökkenéséhez.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

10 kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos klinikai vizsgálat során összesen 11 250, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget kezeltek, akik közül 7015-en kaptak empagliflozint (empagliflozin 10 mg: 3021 beteg; empagliflozin 25 mg: 3994 beteg). Négy vizsgálatban 24 hetes kezelési periódust alkalmaztak; ezek meghosszabbításában és más vizsgálatokban legfeljebb 102 héten át kaptak a betegek empagliflozint.

Az empagliflozinnal monoterápiában, illetve metforminnal, pioglitazonnal, egy szulfanilureával, DPP-4 inhibitorral és inzulinnal kombinációban végzett kezelés a HbA1c szint, az éhgyomri plazma glükózsztint, a testsúly, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős javulását idézte elő. 25 mg empagliflozin alkalmazásával a betegek nagyobb hányada érte el a 7% alatti HbA1c célértéket, és kevesebb beteg szorult glykaemiás mentő kezelésre a 10 mg empagliflozin és a placebo mellett megfigyeltékhez képest. Minél magasabb volt a kiindulási HbA1c, annál nagyobb mértékben csökkent a HbA1c.

#### *Monoterápia*

Az önmagában adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos, 24 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték korábban nem kezelt betegek esetében. Az empagliflozin-kezelés a HbA1c-szint statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,0001$ ) csökkenését eredményezte placebohoz képest (2. táblázat), valamint az éhgyomri plazma glükózsztint klinikailag jelentős csökkenését idézte elő.

A 8,5%-os vagy ezt meghaladó kiindulási HbA1c-szintű betegek (N=201) körében végzett, előre meghatározott elemzés szerint a kezelés által a HbA1c kiindulási szintjében előidézett változás -1,44% volt a 10 mg empagliflozin esetében, -1,43% a 25 mg empagliflozin esetében, -1,04% a szitagliptin esetében és 0,01% a placebo esetében.

E vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos meghosszabbításában a HbA1c-értékben, a testsúlyban és a vérnyomásban bekövetkezett csökkenés az 52. hétig fennmaradt.

2. táblázat: A monoterápiában alkalmazott empagliflozin 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Szitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Kiindulási érték (átlag)	7,91	7,87	7,86	7,85
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Testtömeg (kg)</b>				
Kiindulási érték (átlag)	78,23	78,35	77,80	79,31
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>4</sup></b>				
Kiindulási érték (átlag)	130,4	133,0	129,9	132,5
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> A szekvenciális megerősítő próbák miatt a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

<sup>3</sup> 95%-os CI

<sup>4</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív mentő kezelés miatti kizárás után

\*p-érték<0,0001

#### *Kombinált kezelés*

##### *Metformin, szulfanilurea és pioglitazon mellé kiegészítésként adott empagliflozin*

A metformin mellé, metformin-szulfanilurea kombináció mellé vagy metforminnal együtt vagy anélkül adott pioglitazon mellé kiegészítő kezelésként adott empagliflozin a HbA1c-szint és a testtömeg statisztikailag jelentős (p<0,0001) csökkenését okozta a placebohoz képest (3. táblázat). Ezen kívül a placebohoz képest klinikai szempontból jelentősen csökkentette az éhgyomri plazma glükózszintet, valamint a szisztolés és a diasztolés vérnyomást is.

E vizsgálatok kettős-vak, placebo-kontrollos meghosszabbításában a HbA1c értékben, a testtömegben és a vérnyomásban bekövetkezett csökkenés az 52. hétig fennmaradt.

3. táblázat: A 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálatok hatásossági eredményei<sup>a</sup>

<b>Kiegészítésként metformin-kezelés mellé</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	7,90	7,94	7,86
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Testtömeg (kg)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	79,73	81,59	82,21
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	128,6	129,6	130,0
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Kiegészítésként metforminból és egy szulfanilureából álló terápia mellé</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,15	8,07	8,10
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Testtömeg (kg)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	76,23	77,08	77,50
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216

<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	128,8	128,7	129,3
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Kiegészítésként pioglitazon +/- metformin-kezelés mellé</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,16	8,07	8,06
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Testtömeg (kg)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	78,1	77,97	78,93
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	125,7	126,5	126
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> A szekvenciális megerősítő próbák miatt a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

<sup>3</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív mentő kezelés miatti kizárás után

\*p-érték<0,0001

*A metformin mellé kiegészítésként adott empagliflozinra vonatkozó 24 hónapos adatok glimepiriddel összehasonlítva*

A 25 mg empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát glimepiridével (legfeljebb napi 4 mg) összehasonlító vizsgálat során, amelybe olyan betegeket vontak be, akiknél az önmagában alkalmazott metformin mellett nem volt kielégítő a glykaemiás kontrollal rendelkező betegeket vontak be, a naponta alkalmazott empagliflozin-kezelés a glimepiridhez képest nagyobb mértékben csökkentette a HbA1c szintet (4. táblázat), valamint az éhgyomri plazma glükózszint klinikailag jelentős csökkenését eredményezte. A naponta adagolt empagliflozin statisztikailag jelentős mértékben csökkentette a testtömeget, a szisztolés és diasztolés vérnyomást, valamint statisztikailag szignifikáns mértékben kisebb volt a hypoglykaemiás eseményeket tapasztaló betegek aránya a glimepirid csoportban tapasztalhatóhoz képest (2,5% az empagliflozin, 24,2% a glimepirid esetén, p<0,0001).

4. táblázat: A metformin mellé adott empagliflozin és glimepirid hatásosságát összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat eredményei a 104. héten<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozin 25 mg</b>	<b>Glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	7,92	7,92
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Különbség a glimepiridhez képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Testtömeg (kg)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	82,52	83,03
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Különbség a glimepiridhez képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>		
Kiindulási érték (átlag)	133,4	133,5
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Különbség a glimepiridhez képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>b</sup> Legfeljebb 4 mg glimepirid

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív mentő kezelés miatti kizárás után

\*a non-inferioritásra vonatkozó p-érték<0,0001 és a superioritásra vonatkozó p-érték = 0,0153.

\*\*p-érték<0,0001

#### *Kiegészítésként inzulin-terápia mellé*

##### *Empagliflozin a napi többszöri inzulin kiegészítéseként*

A metforminnal együtt vagy anélkül alkalmazott napi többszöri inzulinkezelés kiegészítéseként adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 52 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték. Az első 18 hét és az utolsó 12 hét során az inzulin adagját állandó értéken tartották, de a 19. és a 40. hét között úgy állították be, hogy a preprandialis glükózsztint 100 mg/dl [5,5 mmol/l] alatt, a postprandialis glükózsztint pedig 140 mg/dl [7,8 mmol/l] alatt legyen. A 18. hétre az empagliflozin a HbA1c érték placebohoz viszonyított statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (5. táblázat).

Az 52. hétre az empagliflozin-kezelés a HbA1c érték és az inzulinigény statisztikailag szignifikáns csökkenését okozta a placebohoz képest, és csökkentette az éhgyomri plazma glükózsztintet és a testtömeget.

5. táblázat: A metforminnal együtt vagy anélkül alkalmazott napi többszöri inzulinadagok kiegészítéseként adott empagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei a 18. és az 52. hét között

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) a 18. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,33	8,39	8,29
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) az 52. héten<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,25	8,40	8,37
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
<b>A 7% alatti HbA1c értékű betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között az 52. héten</b>			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Inzulin adag (NE/nap) az 52. héten<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	89,94	88,57	90,38
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
<b>Testtömeg (kg) az 52. héten<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	96,34	96,47	95,37
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> 19–40. hét: a célérték elérésére irányuló kezelés az inzulinadag beállításával, az előre meghatározott glükóz célértékek elérése érdekében (preprandialis <100 mg/dl [5,5 mmol/l], postprandialis <140 mg/dl [7,8 mmol/l])

\*p-érték<0,0001

\*\* p-érték =0,0003

\*\*\*p-érték =0,0005

# p-érték =0,0040

#### *Bázisinzulin kiegészítéseként alkalmazott empagliflozin*

A metforminnal és/vagy egy szulfanilureával együtt vagy ezek nélkül alkalmazott bázisinzulin kiegészítéseként adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 78 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték. Az első 18 hét során az inzulin adagját állandó értéken tartották, de úgy állították be, hogy az éhgyomri plazma glükózsztint 110 mg/dl alatt legyen a

következő 60 hétben.

A 18. hétre az empagliflozin HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (6. táblázat). A 78. hétre az empagliflozin a HbA1c érték valamint az inzulinigény placebohoz viszonyított statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte. Emellett az empagliflozin csökkentette az éhgyomri plazma glükóz szintet, a testtömeget és a vérnyomást.

6. táblázat: A metforminnal vagy szulfanilureával együtt vagy anélkül alkalmazott napi többszöri bázisinzulin-adagok kiegészítéseként adott empagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei a 18. és az 78. hét között<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) a 18. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,10	8,26	8,34
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) a 78. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,09	8,27	8,29
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
<b>Bázisinzulin adag (NE/nap) a 78. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	47,84	45,13	48,43
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmaz – a vizsgálatban végig részt vett betegek, akiknél a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért értéket használták fel

<sup>1</sup> a kiindulási értékkel korrigált átlag

\*p-érték<0,0001

\*\* p-érték<0,025

#### *Károsodott veseműködésű betegek 52 hetes placebo-kontrollos vizsgálatának adatai*

Az antidiabetikus terápia mellé kiegészítésként adott empagliflozin károsodott veseműködésű betegek esetében mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy 52 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. Az empagliflozin-kezelés placebohoz képest a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns csökkenését (7. táblázat) és az éhgyomri plazma glükózsint klinikailag jelentős javulását eredményezte a 24. hétre. A HbA1c-értékben, a testtömegben és a vérnyomásban bekövetkezett csökkenés 52 héten át fennmaradt.

7. táblázat: Az empagliflozinnal károsodott veseműködésű és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálat eredményei<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 – <90 ml/perc/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥45 – <60 ml/perc/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
<b>HbA1c (%)</b>					
Kiindulási érték (átlag)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os 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
<b>A 7% alatti HbA1c értékű betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között<sup>2</sup></b>					
	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
<b>Testtömeg (kg)<sup>2</sup></b>					
Kiindulási érték (átlag)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os 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
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>					
Kiindulási érték (átlag)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> A szekvenciális megerősítő próbák miatt a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

\* p<0,0001

### Cardiovascularis biztonság

Egy prospektív, előre meghatározott metaanalízis során, amelyet 10 036, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg bevonásával végzett 12, 2. és 3. fázisú klinikai vizsgálatból származó, függetlenül elbírált cardiovascularis események tekintetében végeztek, azt állapították meg, hogy az empagliflozin nem növeli a cardiovascularis kockázatot.

### Éhgyomri plazma glükózsztint

Négy placebo-kontrollos vizsgálatban a monoterápiában alkalmazott, illetve a metformin, a pioglitazon vagy a metformin és egy szulfanilurea mellé kiegészítésként adott empagliflozinnal végzett kezelés a kiinduláshoz képest az alábbi átlagos változásokat eredményezte az éhgyomri plazmasztintben a placebohoz képest: -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] az empagliflozin 10 mg esetén, -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] az empagliflozin 25 mg esetén és (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]) a placebo esetén. Ezt a hatást 24 hét után figyelték meg, és a 76. hétig fennmaradt.

### 2 órás postprandialis glükózsztint

A metformin vagy metformin és egy szulfanilurea mellé kiegészítésként adott empagliflozin-kezelés a 2 órás postprandialis glükózsztint (ételtolerancia teszt) klinikailag jelentős csökkenését eredményezte a 24. hétre (metformin mellé adva: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: - 46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, metformin és szulfanilurea mellé adva: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: - 35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Magas kiindulási HbA1c-értékű (>10%) betegek

Három 3. fázisú vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján a súlyos hyperglykaemiás betegek (N=184, átlagos kiindulási HbA1c érték: 11,15%) nyílt empagliflozin 25 mg kezelése a HbA1c érték klinikai szempontból jelentős, a kiinduláshoz képest 3,27%-os csökkenését eredményezte a 24. hétre; ezekben a vizsgálatokban nem volt placebo, illetve empagliflozin 10 mg kar.

### Testtömeg

Négy placebo-kontrollos vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján az empagliflozin-kezelés a testtömeg csökkenését eredményezte a 24. hétre (placebo esetében -0,24 kg, empagliflozin 10 mg esetén -2,04 kg és empagliflozin 25 mg esetén -2,26 kg), és ez a csökkenés az 52. héten is látható volt (placebo esetében -0,16 kg, empagliflozin 10 mg esetén -1,96 kg és empagliflozin 25 mg esetén -2,25 kg).

### Vérnyomás

Az empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo kontrollos, 12 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték különböző antidiabetikumokat és legfeljebb 2 antihipertenzív gyógyszert szedő, 2-es típusú diabetesben és magas vérnyomásban szenvedő betegek bevonásával. A napi egyszeri empagliflozin-kezelés a HbA1c szint valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás, ambuláns vérnyomás-monitorozással meghatározott 24 órás átlagértékének statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (8. táblázat). Az empagliflozin-kezelés az ülő helyzetben mért szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenését eredményezte.

8. táblázat: Nem megfelelően beállított magas vérnyomás betegségben és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, empagliflozinnal végzett placebo-kontrollos vizsgálat hatásossági eredményei a 12. héten<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) a 12. héten<sup>1</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	7,90	7,87	7,92
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>24 órás szisztolés vérnyomásérték a 12. héten<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	131,72	131,34	131,18
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Különbség placebohoz képest <sup>4</sup> (95%-os CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>24 órás diasztolés vérnyomásérték a 12. héten<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	75,16	75,13	74,64
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Különbség placebohoz képest <sup>5</sup> (95%-os CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmaz

<sup>1</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF – last observation carried forward) az antidiabetikus mentő kezelés miatti kizárás után

<sup>2</sup> A kiindulási HbA1c- és kiindulási eGFR-értékkel, valamint a földrajzi régióval és az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

<sup>3</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF – last observation carried forward) az antidiabetikus mentő kezelés alkalmazása vagy az antihipertenzív mentő kezelés megváltoztatása miatti kizárás után

<sup>4</sup> A kiindulási szisztolés vérnyomásértékkel, HbA1c- és eGFR-értékekkel, a földrajzi régióval, valamint az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

<sup>5</sup> A kiindulási diasztolés vérnyomásértékkel, HbA1c- és eGFR-értékekkel, a földrajzi régióval, valamint az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

\*p-érték<0,0001

\*\*p-érték<0,001

Négy placebo kontrollos vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján az empagliflozin-kezelés a szisztolés és a diasztolés vérnyomás csökkenését okozta a 24. hétre (a szisztolés érték változása empagliflozin 10 mg esetén -3,9 Hgmm és empagliflozin 25 mg esetén -4,3 Hgmm, placebo esetén -0,5 Hgmm, a diasztolés érték változása empagliflozin 10 mg esetén -1,8 Hgmm és empagliflozin 25 mg esetén -2,0 Hgmm, placebo esetén -0,5 Hgmm) a placebohoz képest, és ez a csökkenés az 52. héten is látható volt.

## Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Jardiance vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségeit illetően 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Az empagliflozin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges önkénteseken és 2-es típusú diabetesben szenvedőkön is. Orális alkalmazás után az empagliflozin gyorsan felszívódik,

csúcskoncentrációja a plazmában a bevétel után 1,5 órás medián  $t_{max}$  idő elteltével mérhető. Ezt követően a plazmakoncentráció bifázisos módon csökken, gyors eloszlási fázisban és viszonylag lassú terminális fázisban. Az empagliflozin napi egyszeri alkalmazása mellett dinamikus egyensúlyi állapotban a plazma átlagos AUC-értéke naponta egyszer adott 10 mg empagliflozin esetén 1870 nmol•h volt,  $C_{max}$ -értéke pedig 259 nmol/l, naponta egyszer adott 25 mg empagliflozin esetén az AUC-érték 4740 nmol•h volt, a  $C_{max}$ -érték pedig 687 nmol/l. Az empagliflozin szisztémás expozíciója dózisarányosan növekedett. Az empagliflozin egyetlen adagot követő, illetve dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak, ami lineáris farmakokinetikára utal. Az empagliflozin farmakokinetikájában nem volt klinikailag jelentős különbség az egészséges önkéntesek és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek között.

Ha a 25 mg-os empagliflozint magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés után vették be, akkor valamivel kisebb mértékű expozíciót figyeltek meg; az AUC-érték körülbelül 16%-kal, a  $C_{max}$ -érték körülbelül 37%-kal volt alacsonyabb az éhgyomorra történő gyógyszerbevétel után megfigyelthez képest. Az étel empagliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tekintették klinikailag jelentősnek, és az empagliflozin étkezéstől függetlenül bevehető.

### Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú látszólagos eloszlási térfogatot a populációs farmakokinetikai elemzés alapján 73,8 l-re becsülték. Egészséges önkénteseknek adott [ $^{14}C$ ]-empagliflozin oldat orális alkalmazását követően a vörösvértestekbe történő akkumuláció körülbelül 37%, a plazmafehérjékhez való kötődés pedig 86% volt.

### Biotranszformáció

A humán plazmában nem voltak kimutathatók az empagliflozin fő metabolitjai, és a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit három glükuronid konjugátum volt (2-, 3- és 6-O glükuronid). Az egyes metabolitok szisztémás expozíciója kevesebb, mint 10%-a volt a gyógyszerrel összefüggésben lévő anyagok teljes mennyiségének. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin metabolizmusának elsődleges útja emberben az uridin-5'-difoszfoglükuronozil-transzferázok, az UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 és UGT1A9 általi glükuronidáció.

### Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az empagliflozin látszólagos terminális eliminációs felezési idejét 12,4 órára becsülték, a látszólagos orális clearance 10,6 l/óra volt. Az empagliflozin orális clearance-e esetében az inter-individuális variancia 39,1%, a reziduális variancia pedig 35,8% volt. Napi egyszeri adagolás mellett az empagliflozin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja az ötödik adag beadásával alakult ki. A féléletidőnek megfelelően a dinamikus egyensúlyi állapotban legfeljebb 22%-os akkumulációt figyeltek meg a plazma AUC érték alapján. Egészséges önkénteseknél orális [ $^{14}C$ ]-empagliflozin oldat beadása után a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül 96%-a kiválasztódott a széklettel (41%) vagy a vizelettel (54%). A székletben megjelent, gyógyszerből származó radioaktivitás nagy részét a változatlan formájú gyógyszer tette ki, a vizeletbe kiválasztódott változatlan formájú kiindulási gyógyszer pedig a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül feléért volt felelős.

### Speciális betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (eGFR <30 – <90 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) és veseelégtelenségben/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében az empagliflozin AUC-értéke sorrendben körülbelül sorrendben 18%-kal, 20%-kal, 66%-kal, illetve 48%-kal nőtt, a normál veseműködésű egyénekhez viszonyítva. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában hasonló volt a közepes fokban károsodott veseműködésű és a veseelégtelenségben/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek, valamint a normál veseműködésű betegek esetében. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában körülbelül 20%-kal magasabb volt enyhe és súlyos

fokban károsodott veseműködésű betegeknel, mint normál veseműködésű betegek esetében. A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az empagliflozin látszólagos orális clearance-é az eGFR csökkenésével párhuzamosan csökken, ami a gyógyszerexpozíció növekedéséhez vezet.

#### *Májkárosodás*

A Child-Pugh osztályozás szerinti enyhe, közepes vagy súlyos fokban károsodott májműködésű betegeknel az empagliflozin AUC-értéke sorrendben körülbelül 23%-kal, 47%-kal, illetve 75%-kal, a  $C_{max}$ -érték pedig sorrendben körülbelül 4%-kal, 23%-kal, illetve 48%-kal haladta meg a normál májműködésű betegeknel mérhető értékeket.

#### *Testtömeg index (BMI)*

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg indexnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára. Ebben az elemzésben 30, 35, illetve 45 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-értékű egyéneknel az AUC-értéket sorrendben 5,82%-kal, 10,4%-kal, illetve 17,3%-kal alacsonyabbnak becsülték, mint a 25 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-értékű egyéneknel.

#### *Nem*

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára.

#### *Rassz*

A populációs farmakokinetikai elemzésben a 25 kg/m<sup>2</sup>-es BMI értékű, ázsiai betegeknel az AUC-értéket 13,5%-kal becsülték magasabbnak, mint a nem ázsiai, 25 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-értékű betegek esetében.

#### *Idősek*

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az empagliflozin farmakokinetikáját leíró vizsgálatokat gyermekeknel nem végeztek.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási, reprodukcióra-, és korai embrionális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Rágcsálókön és kutyákon végzett hosszú távú toxicitási vizsgálatokban a toxicitás jeleit az empagliflozin klinikai adagjának 10-szeresének megfelelő vagy annál nagyobb dózisok esetén figyelték meg. A legtöbb toxicitási tünet a vizelettel történő glükózvesztés és az elektrolit egyensúlyzavarok következtében létrejövő, másodlagos farmakológiai hatásoknak felelt meg, például a testsúlycsökkenés és testzsír csökkenése, fokozott táplálékbevitel, hasmenés, dehydratio, csökkent szérumban glükózszint valamint a fehérjemetabolizmus és a glükoneogenezis fokozódására utaló egyéb szérumban paraméterek növekedése, a vizelettel kapcsolatos változások, pl. polyuria, glycosuria és mikroszkópos elváltozások, például mineralizáció a vesékben, illetve néhány lágyszövetben és érrendszerben. A vesét érintő túlzott farmakológiai hatások mikroszkópos bizonyítékait, például a tubulusok dilatációját, valamint a tubulusokban és a medencében ásványi anyagok kiválását megfigyelték néhány fajban, a 25 mg-os empagliflozin adag klinikai AUC expozíciójának körülbelül 4-szeresénél.

Az empagliflozin nem genotoxikus.

Egy 2 évig tartó karcinogénitási vizsgálatban az empagliflozin nem növelte nőstény patkányokban a tumorok előfordulási gyakoriságát még a legnagyobb, a maximális klinikai AUC expozíció körülbelül 72-szeresének megfelelő 700 mg/kg/nap adag mellett sem. Hím patkányokban a legnagyobb adag mellett a kezeléssel összefüggő jóindulatú vasculáris proliferatív elváltozásokat (haemangiómákat)

írtak le a mesenterialis nyirokcsomókban, azonban napi 300 mg/kg-os – az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 26-szorosának megfelelő – dózis esetén erről nem számoltak be. Patkányokban 300 mg/kg/nap dózis fölött a herékben kialakuló intersticiális sejtes tumorok nagyobb előfordulási gyakoriságát észlelték, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának 18-szorosát jelentő, 100 mg/kg/nap adag esetén ilyen hatást nem észleltek. Patkányokban mindkét tumor gyakran előfordul, emberre nézve ennek jelentősége valószínűtlen.

Az empagliflozin nem növelte a tumorok előfordulási gyakoriságát nőstény egerekben napi 1000 mg/kg-ig terjedő adagokban, ami körülbelül az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 62-szeresének felel meg. Az empagliflozin napi 1000 mg/kg-os dózisban hím egerekben vesetumorokat idézett elő, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 11-szeresének megfelelő napi 300 mg/kg-os adag mellett ezt nem figyelték meg. Az ilyen tumorok kialakulási mechanizmusa a hím egerek vese kórfolyamatokra való természetes hajlamával és egy olyan metabolikus útvonallal függ össze, ami emberben nem jellemző. A hím egerekben kialakuló tumorok humán szempontból nem tekinthetők jelentősnek.

Az empagliflozin a terápiás dózisok alkalmazása után észlelhető humán expozíciót kellően meghaladó expozíciók mellett nem fejtett ki káros hatásokat a termékenységre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az organogenesis időszakában adott empagliflozin nem bizonyult teratogénnek. Az empagliflozin - csak az anyára nézve toxikus dózisban - patkányokban a végtagcsontok meghajlását, nyulakban pedig fokozott embrionális veszteséget is előidézt.

Patkányokon végzett pre- és posztnatális toxicitási vizsgálatok során az utódok csökkent súlygyarapodását figyelték meg az empagliflozin maximális klinikai expozíciója mintegy 4-szeresének megfelelő maternális expozíció mellett. Ilyen hatást az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett nem figyeltek meg. Ennek az eredménynek a jelentősége az emberre nézve nem ismert.

Egy patkányokon végzett, juvenilis toxicitási vizsgálatban az empagliflozint a 21-től a 90. posztnatális napig adagolták, és csak 100 mg/kg/nap adag esetén találtak nem káros, minimális–enyhe mértékű vesetubulus- és vesemedence-dilatációt a fiatal patkányokban. Ez az adag a 25 mg-os maximális klinikai adag körülbelül 11-szeresének felel meg. Ezek az elváltozások a 13 hetes gyógyszermentes regenerációs időszak végén már nem voltak észlelhetők.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Hidroxipropil-cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Talkum

Makrogol (400)

Sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/alumínium egységadagos buborékcsomagolás.

Csomagolási egységként  $7 \times 1$ ,  $10 \times 1$ ,  $14 \times 1$ ,  $28 \times 1$ ,  $30 \times 1$ ,  $60 \times 1$ ,  $70 \times 1$ ,  $90 \times 1$  vagy  $100 \times 1$  filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Jardiance 10 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 22.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger strasse 173.  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Jardiance 10 mg filmdoboz  
empagliflozin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg empagliflozin filmdobozként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 x 1 db filmdoboz  
10 x 1 db filmdoboz  
14 x 1 db filmdoboz  
28 x 1 db filmdoboz  
30 x 1 db filmdoboz  
60 x 1 db filmdoboz  
70 x 1 db filmdoboz  
90 x 1 db filmdoboz  
100 x 1 db filmdoboz

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jardiance 10 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**(Perforált) buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jardiance 10 mg tableta  
empagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jardiance 25 mg filmdoboz  
empagliflozin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg empagliflozin filmdobozként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 x 1 db filmdoboz  
10 x 1 db filmdoboz  
14 x 1 db filmdoboz  
28 x 1 db filmdoboz  
30 x 1 db filmdoboz  
60 x 1 db filmdoboz  
70 x 1 db filmdoboz  
90 x 1 db filmdoboz  
100 x 1 db filmdoboz

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jardiance 25 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**(Perforált) buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jardiance 25 mg tableta  
empagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Jardiance 10 mg filmtabletta Jardiance 25 mg filmtabletta empagliflozin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jardiance és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jardiance szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jardiance-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jardiance-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Jardiance és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jardiance az empagliflozin nevű hatóanyagot tartalmazza, ami a vesékben található, nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) fehérje gátlása útján fejti ki hatását. Az SGLT2 azáltal akadályozza a glükóz vizelettel történő kiválasztódását, hogy visszaszívja azt a véráramba, amikor a vért a vesék megsűrítik. Ennek a fehérjének a gátlásával ez a gyógyszer a glükóz (vércukor) vizelettel való kiürülését okozza, és a 2-es típusú cukorbetegsége miatt kialakult túl magas vércukorszint ezáltal csökken.

Kezelőorvosa az Ön vércukorszintjének csökkentésére írta fel ezt a gyógyszert.

- A Jardiance a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére szolgál olyan felnőttnél (18 éves és idősebb) betegeknél, akiknél a betegség nem tartható karban diétával és testmozgással.
- A Jardiance alkalmazható önmagában olyan betegeknél, akik nem szedhetnek metformint (a cukorbetegség kezelésére szolgáló másik gyógyszert).
- A Jardiance alkalmazható más gyógyszerekkel együtt is. Ez lehet szájon át szedendő gyógyszer vagy injekcióban adott inzulin is.

Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által előírt diétát és testmozgást.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség a gének és az életmód összhatásának eredményeként alakul ki. Ha Ön 2-es típusú cukorbetegségben szenved, akkor hasnyálmirigye nem termel elég inzulint a vércukorszint szabályozásához, vagy a szervezete nem képes a termelt inzulint megfelelően felhasználni. Emiatt a

véreben megemelkedik a glükóz szintje, ami egészségügyi problémákhoz, például szívbetegséghez, vesebetegséghez, vaksághoz, illetve a végtagi keringés romlásához vezethet.

## 2. Tudnivalók a Jardiance szedése előtt

### Ne szedje a Jardiance-ot

- ha allergiás az empagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben szenved. Ez a típus általában fiatal korban kezdődik, és az inzulintermelés hiánya miatt alakul ki.
- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, rendkívüli szomjúságot, gyors és mély légvételeket, zavartságot, szokatlan aluszékonyságot vagy fáradékonyságot, édeskés szagú leheletet, a szájban jelentkező édes vagy fémes ízt, illetve a vizelet vagy a verejték szagának megváltozását tapasztalja, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy fáradjon be a legközelebbi kórházba. Ezek a cukorbetegség kapcsán előforduló egyik probléma, a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, amit az úgynevezett „ketontestek” felszaporodása okoz a vizeletében vagy a véreben, és vizsgálatokkal mutatható ki. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata fokozott lehet hosszas koplalás, nagy mértékű alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatt megnövekedett inzulinigény esetén.
- ha súlyos vesebetegségben szenved – kezelőorvosa egy másik gyógyszert írhat fel Önnek.
- ha 75 éves vagy idősebb, akkor a gyógyszer okozta megnövekedett vizeletürítés miatt felborulhat a szervezetében a folyadékgyensúly, és fokozódhat a kiszáradás veszélye. A lehetséges tünetek a 4., „Lehetséges mellékhatások” című pont „dehidráció” pontja alatt vannak felsorolva.
- ha Ön 85 éves vagy idősebb, akkor ne szedje a Jardiance tablettát.
- hányás, hasmenés, láz esetén, vagy nem tud enni vagy inni. Ezek az állapotok kiszáradáshoz vezethetnek. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túl sok folyadékvesztés megelőzése érdekében megkéri, hogy hagyja abba a Jardiance szedését, amíg rendbe nem jön.
- ha súlyos, lázzal járó vese- vagy húgyúti fertőzésben szenved. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Jardiance szedését, amíg rendbe nem jön.

### Cukor megjelenése a vizeletben

A gyógyszer hatásmechanizmusa miatt a gyógyszer szedése során pozitívvá válik a cukor vizeletből történő kimutatására szolgáló vizsgálat eredménye.

### Gyermekek és serdülők

A Jardiance alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vizsgálatokat.

### Egyéb gyógyszerek és a Jardiance

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha vízhajtót (a szervezetből a víz eltávolítására szolgáló gyógyszert) szed. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Jardiance szedését. A túl sok folyadékvesztés lehetséges tünetei a 4., „Lehetséges mellékhatások” című pontban szerepelnek.
- ha a vércukorszint csökkentésére szolgáló más gyógyszereket is alkalmaz, például inzulint vagy szulfanilurea típusú gyógyszereket. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia) megelőzése érdekében csökkenteni fogja ezen egyéb gyógyszerek adagját.

### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a

gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Jardiance terhesség alatt nem alkalmazható. Nem ismert, hogy a Jardiance károsítja-e a magzatot. A Jardiance szoptatás alatt nem alkalmazható. Nem ismert, hogy a Jardiance kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Jardiance kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ha a Jardiance-ot a szulfanilureák csoportjába tartozó gyógyszerrel vagy inzulinnal együtt alkalmazzák, túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) okozhat, ami reszketést, verejtékezést és látászavarokat okozhat, ezáltal befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a Jardiance-kezelés ideje alatt szédülést tapasztal, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

### **A Jardiance laktózt tartalmaz.**

A Jardiance laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a Jardiance-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyit kell szedni a gyógyszerből?**

- A Jardiance kezdő adagja naponta egy 10 mg-os tablettá. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az adagot napi egyszer 25 mg-ra emeli.
- Ha veseproblémái vannak, akkor kezelőorvosa napi egyszer 10 mg-ra korlátozhatja az adagot.
- Kezelőorvosa az Önnek megfelelő hatáserősséget fogja felírni. Ne változtasson az adagon, kivéve, ha kezelőorvosa utasítja erre.

### **A gyógyszer bevétele**

- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- A tablettá étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.
- A tablettá a nap bármely szakában bevehető. Törekedjen rá azonban, hogy a tablettát minden nap ugyanabban az időpontban vegye be. Így könnyebben eszébe jut majd, hogy be kell vennie.

Kezelőorvosa a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerrel együtt is felírhatja a Jardiance-ot. A legjobb eredmény elérése érdekében minden gyógyszerét pontosan az orvos utasítása szerint szedje.

A diéta és a testmozgás elősegíti, hogy a szervezete jobban hasznosítsa a vérben található cukrot. Fontos, hogy a Jardiance szedése során betartsa a kezelőorvos által előírt diétát és testmozgást.

### **Ha az előírtnál több Jardiance-ot vett be**

Ha az előírtnál több Jardiance-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

### **Ha elfelejtette bevenni a Jardiance-ot**

Attól függ, hogy mit kell tennie, ha rájön, hogy elfelejtett bevenni egy tablettát, hogy mennyi idő van még hátra a következő adag bevételéig.

- Ha a következő adag 12 óra múlva vagy még később esedékes, akkor vegye be a Jardiance-ot, amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha azonban a következő adag bevételéig kevesebb, mint 12 óra van hátra, hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres Jardiance adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Jardiance alkalmazását**

Ne hagyja abba a Jardiance szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélte volna kezelőorvosával. Ha abbahagyja a Jardiance szedését, vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik:**

##### **Diabéteszes ketoacidózis, ritkán fordul elő (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)**

A diabéteszes ketoacidózis tünetei az alábbiak (lásd még a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot):

- a „ketontestek” emelkedett szintje a vizeletben vagy a vérben;
- gyors fogyás;
- hányinger vagy hányás;
- hasi fájdalom;
- rendkívüli szomjúság;
- gyors és mély légvételek;
- zavartság;
- szokatlan aluszékonyság vagy fáradékonyság;
- édeskés szagú lehelet, édes vagy fémes íz a szájban, illetve a vizelet vagy verejték furcsa szaga.

Ezek a tünetek a vércukorszinttől függetlenül felléphetnek. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja Önnél a Jardiance-kezelést.

#### **Ha az alábbi mellékhatásokat észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:**

##### **Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

Ha a Jardiance-ot egy másik vércukorszint csökkentő gyógyszerrel, például szulfanilureával vagy inzulinnal együtt veszi be, akkor a túl alacsony vércukorszint kialakulásának kockázata fokozottá válik. Az alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak a következők:

- reszketés, verejtékezés, nagyfokú szorongás vagy zavartság, szapora szívverés
- rendkívüli éhség, fejfájás

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet, és mit kell tennie, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja. Ha az alacsony vércukorszint tüneteit észleli, akkor egyen szőlőcukoraszitint, nagy cukortartalmú édességet vagy igyon gyümölcslevet. Ha lehetséges, mérje meg a vércukorszintjét, és helyezkedjen nyugalomba.

##### **Húgyúti fertőzés, gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

A húgyúti fertőzés tünetei az alábbiak:

- égő érzés vizeletürítéskor
- zavaros vizelet
- kismencedei vagy deréktáji fájdalom (a vesék érintettsége esetén)

Sürgető vagy gyakori vizeleti inger a Jardiance hatásmechanizmusából eredően is felléphet, mivel azonban ezek húgyúti fertőzés tünetei is lehetnek, ezért ha ezen tünetek fokozódását észleli, forduljon kezelőorvosához.

### **Kiszáradás, nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)**

A kiszáradás jelei – melyek nem jellegzetesek – az alábbiak lehetnek:

- szokatlan szomjúságérzés
- felálláskor jelentkező ájulásérzés vagy szédülés
- ájulás vagy eszméletvesztés

### **A Jardiance szedése alatt előforduló egyéb mellékhatások:**

Gyakori

- szájpenész vagy a nemi szervek gombás fertőzése
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizeletürítés vagy gyakrabban jelentkező vizeleti inger
- viszketés

Nem gyakori

- erőlködés vagy fájdalom vizeletürítéskor

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül\*. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Jardiance-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy azt megpróbálták felbontani.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Jardiance**

- A készítmény hatóanyaga az empagliflozin.
  - 10 vagy 25 mg empagliflozint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - tablettá mag: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pont végén „A Jardiance laktózt tartalmaz” című részben), mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóznátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát
  - filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, Makrogol (400), sárga vas-oxid (E172)

### **Milyen a Jardiance külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Jardiance 10 mg filmtabletta kerek, halványsárga, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű tablettá, egyik oldalán „S10” jelöléssel, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátva. A

tabletta átmérője 9,1 mm.

Jardiance 25 mg filmtabletta ovális, halványsárga, mindkét oldalán domború, tablettá, egyik oldalán „S25” jelöléssel, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátva. A tablettá 11,1 mm hosszú és 5,6 mm széles.

A Jardiance filmtabletta PVC/alumínium adagonként perforált buborékcsoomagolásban kerül forgalomba. Csomagolási egységei 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 illetve 100 x 1 filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

#### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala 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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.