

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 10 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 154,3 mg bezūdens laktozes.

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 25 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 107,4 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

Apaļa, gaiši dzeltena, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar konusveida malām, iespaidumu "S10" vienā pusē un Boehringer Ingelheim logotipu otrā pusē (tabletes diametrs: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes

Ovāla, gaiši dzeltena, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "S25" vienā pusē un Boehringer Ingelheim logotipu otrā pusē (tabletes garums: 11,1 mm, tabletes platums: 5,6 mm).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāles Jardiance ir paredzētas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušajiem.

#### Monoterapija

Kad ar diētu un fiziskajām aktivitātēm vien nepietiek, lai nodrošinātu pietiekamu glikēmijas kontroli pacietiem, kuriem metformīna lietošana tiek uzskatīta par nepiemērotu nepanesības dēļ.

## Kombinēta papildterapija

Kombinācijā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm, tostarp insulīnu, kad tās apvienojumā ar diētu un fizisko aktivitāti nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (par dažādām kombinācijām pieejamos datus skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

#### Devas

##### Monoterapija un kombinēta papildterapija

Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg empagliflozīna vienu reizi dienā monoterapijā un kombinētā papildterapijā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm, tostarp insulīnu. Pacientiem, kuri panes empagliflozīnu 10 mg vienu reizi dienā un kuriem aGFĀ ir  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bet ir nepieciešama stingrāka glikēmijas kontrole, devu var palielināt līdz 25 mg vienu reizi dienā. Maksimālā diennakts deva ir 25 mg (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

Empagliflozīnu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, var apsvērt mazākas sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas lietošanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

##### Īpašas pacientu grupas

###### Nieru darbības traucējumi

Iedarbības mehānisma dēļ empagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības. Pacientiem ar aGFĀ  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl  $\geq 60$  ml/min devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ārstēšanu ar empagliflozīnu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aGFĀ  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl  $< 60$  ml/min. Pacientiem, kuri panes empagliflozīnu un kuriem aGFĀ pastāvīgi pazeminās zemāk par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl ir zemāks par 60 ml/min, empagliflozīna deva ir jākorrigē līdz 10 mg vienu reizi dienā vai tāda deva jā saglabā. Empagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc, ja aGFĀ pastāvīgi ir zemāks par 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl pastāvīgi ir zemāks par 45 ml/min (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Empagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav sagaidāms, ka empagliflozīns šiem pacientiem būs efektīvs (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

###### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Empagliflozīna iedarbība ir pastiprināta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšanas pieredze ir ierobežota, un tāpēc empagliflozīna lietošana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

###### Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir jāņem vērā palielināts dehidratācijas risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ierobežotās terapeitiskās pieredzes dēļ nav ieteicams uzsākt empagliflozīna terapiju 85 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

###### Pediātriskā populācija

Empagliflozīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Tabletes var lietot neatkarīgi no uztura. Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni. Ja ir izlaista deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Tajā pašā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Vispārēji norādījumi

Jardiance nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidzoes ārstēšanai.

#### Diabētiskā ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par retiem diabētiskās ketoacidozes (DKA) gadījumiem, tai skaitā dzīvību apdraudošiem gadījumiem ar SGLT2 inhibitoriem, tostarp empagliflozīnu, ārstētiem pacientiem. Vairākos gadījumos šīs veselības problēmas izpausmes bija atipiskas - tikai mēreni paaugstināta glikozes koncentrācija asinīs (zem 14 mmol/l (250 mg/dl)). Nav zināms, vai, lietojot lielākas empagliflozīna devas, ir lielāks DKA rašanās risks.

Diabētiskās ketoacidozes iespējamība ir jāapsver tādu nespecifisku simptomu gadījumā kā slikta dūša, vemšana, anoreksija, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, apgrūtināta elpošana, dezorientācija, netipisks nogurums vai miegainība. Konstatējot šos simptomus, ketoacidozes noteikšanas izmeklējumi pacientiem ir jāveic nekavējoties, neatkarīgi no glikozes koncentrācijas asinīs rādītājiem.

Pacientiem ar iespējamu vai diagnosticētu DKA, ārstēšana ar empagliflozīnu ir nekavējoties jāpārtrauc.

Ārstēšana ir jāpārtrauc pacientiem, kuri ir ievietoti slimnīcā saistībā ar nopietnu ķirurģisku procedūru veikšanu vai akūtas, nopietnas slimības dēļ. Abos gadījumos ārstēšanu ar empagliflozīnu drīkst atsākt pēc tam, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies.

Pirms empagliflozīna lietošanas uzsākšanas ir jāapsver faktori pacienta anamnēzē, kuru dēļ pacientam varētu būt predispozīcija uz ketoacidozi.

Lielāka DKA iespējamība ir pacientiem ar mazu bēta šūnu funkcijas rezervi (piem., pacienti ar 2. tipa cukura diabētu ar zemu C-peptīdu rādītāju vai latentu autoimūnu diabētu pieaugušajiem (LADA) vai pacienti ar pankreatītu anamnēzē), pacienti ar veselības traucējumiem, kas izraisa ierobežotu pārtikas uzņemšanu vai smagu dehidratāciju, pacienti, kuriem ir samazinātas insulīna devas, un pacienti, kuriem akūtas slimības, ķirurģisku manipulāciju vai alkoholatkarības dēļ ir nepieciešams lielāks insulīna daudzums. Lietojot SGLT2 inhibitorus šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Atsākt ārstēšanu ar SGLT2 inhibitoriem pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšanas ar SGLT-2 inhibitoru laikā ir konstatēta DKA, nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad tiek konstatēts un novērsts cits nepārprotami provocējošs faktors.

Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu empagliflozīna lietošanas drošums un efektivitāte nav pārbaudīta, un empagliflozīnu nedrīkst lietot pacientu ar 1. tipa cukura diabētu ārstēšanai. Ierobežoti klīnisko pētījumu dati liecina, ka DKA bieži rodas, kad pacientu ar 1. tipa cukura diabētu ārstēšanai tiek lietoti SGLT2 inhibitori.

#### Nieru darbības traucējumi

Ārstēšanu ar Jardiance nedrīkst uzsākt pacientiem ar aGFĀ zemāku par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl <60 ml/min. Pacientiem, kuri panes empagliflozīnu un kuriem aGFĀ pastāvīgi ir zemāks par 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl zemāks par 60 ml/min, empagliflozīna deva ir jākorģē līdz 10 mg vienu reizi dienā vai tāda deva jāsauglabā. Empagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc, ja aGFĀ pastāvīgi ir zemāks par 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai CrCl pastāvīgi ir zem 45 ml/min. Empagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem

ar nieru slimību pēdējā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav sagaidāms, ka empagliflozīns šiem pacientiem būs efektīvs (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Nieru darbības kontrole

Iedarbības mehānisma dēļ empagliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības. Tādēļ ir ieteicams novērtēt nieru darbību:

- Pirms empagliflozīna lietošanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā, t.i., vismaz vienu reizi gadā (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- Pirms jebkuru papildu zāļu vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas, ja tām ir iespējama negatīva ietekme uz nieru darbību.

#### Aknu bojājumi

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu bojājumiem empagliflozīna lietošanas laikā. Cēloniskā saistība starp empagliflozīna lietošanu un aknu bojājumiem nav pierādīta.

#### Gados vecāki pacienti

Empagliflozīna ietekme uz glikozes izvadi ar urīnu ir saistīta ar osmotisko diurēzi, kas var ietekmēt hidratāciju. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir palielināts dehidratācijas risks. Salīdzinot ar placebo lietotājiem, lielākam skaitam pacientu, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu, bija ar dehidratāciju saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pieredze 85 gadus vecu un vecāku pacientu ārstēšanā ir ierobežota. Empagliflozīna terapijas uzsākšana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Dehidratācijas risks

Ņemot vērā SGLT-2 inhibitoru darbības mehānismu, terapijas izraisīto glikozūriju pavadošā osmotiskā diurēze var izraisīt nelielu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem empagliflozīna izraisīta asinsspiediena pazemināšanās var radīt risku (piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāro slimību, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem ar hipotensiju anamnēzē vai 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem).

Gadījumos, kad ir iespējama organisma dehidratācija (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimība), pacientiem, kuri lieto empagliflozīnu, ieteicams pastāvīgi rūpīgi kontrolēt dehidratācijas pakāpi (piemēram, fizikālie izmeklējumi, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskās analīzes, tostarp hematokrīta līmeņa noteikšana), kā arī elektrolītu līdzsvaru organismā. Ir jāapsver ārstēšanas ar empagliflozīnu pārtraukšana līdz brīdim, kad tiek novērsta dehidratācija.

#### Urīnceļu infekcijas

Gadījumu kopējais biežums, kad par urīnceļu infekciju ir ziņots kā par nevēlamu blakusparādību, bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 25 mg un placebo, un lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu, salīdzinot ar placebo, līdzīgi bieži tika konstatēta komplicēta urīnceļu infekcija (piemēram, pielonefrīts vai urosepse). Tomēr ir jāapsver empagliflozīna lietošanas pārtraukšana uz laiku pacientiem ar komplicētām urīnceļu infekcijām.

#### Sirds mazspēja

Pieredze Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) I-II funkcionālajā klasē ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes, lietojot empagliflozīnu NYHA III-IV funkcionālajā klasē.

## Urīna laboratoriskie izmeklējumi

Pacientiem, kuri lieto Jardiance, šo zāļu darbības mehānisma dēļ būs pozitīvs rezultāts, nosakot glikozi urīnā.

## Laktoze

Tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

#### Diurētiskie līdzekļi

Empagliflozīns var pastiprināt tiazīdu un cīlpas diurētisko līdzekļu urīndzenošo iedarbību un var palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Insulīns un insulīna sekretogēni

Insulīns un insulīna sekretogēni (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi) var palielināt hipoglikēmijas risku. Tāpēc, lietojot kombinācijā ar empagliflozīnu, var būt jāsamazina insulīna vai insulīna sekretogēna deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

#### Citu zāļu ietekme uz empagliflozīnu

*In vitro* dati liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5''-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 un UGT2B7 veikta glikuronidācija. Empagliflozīns ir cilvēka saistīšanās transportvielu OAT3, OATP1B1, un OATP1B3, bet ne OAT1 un OCT2, substrāts. Empagliflozīns ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein-BCRP*) substrāts.

Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar probenecīdu (UGT enzīmu un OAT3 inhibitors), empagliflozīna koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) palielinājās par 26%, bet laukums zem koncentrācijas-laika līknes (*area under the concentration-time curve, AUC*) palielinājās par 53%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

UGT indukcijas ietekme uz empagliflozīnu nav pētīta. Ir jāizvairās no vienlaicīgas UGT enzīmu stimulatoru lietošanas, jo pastāv efektivitātes samazināšanās risks.

Pētījumā par mijiedarbību ar gemfibrozilu (OAT3 un OATP1B1/1B3 transportvielu inhibitors *in vitro*) tika konstatēts, ka pēc vienlaicīgas lietošanas empagliflozīna  $C_{max}$  palielinājās par 15%, bet AUC palielinājās par 59%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Lietojot kopā ar rifampicīnu, OATP1B1/1B3 transportvielu inhibīcija izraisīja empagliflozīna  $C_{max}$  palielināšanos par 75% un AUC palielināšanos par 35%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Lietojot vai nelietojot vienlaicīgi ar verapamilu (P-gp inhibitors), empagliflozīna iedarbība bija līdzīga, un tas liecina, ka P-gp nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīnu.

Mijiedarbības pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem liecina, ka metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, varfarīna, verapamila, ramiprila, simvastatīna, torasemīda un hidrohlortiazīda vienlaicīga lietošana neietekmē empagliflozīna farmakokinētiku.

#### Empagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Pētījumi *in vitro* liecina, ka empagliflozīns neizraisa CYP450 izoformu inhibīciju, inaktivāciju vai indukciju. Empagliflozīns neizraisa UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, vai UGT2B7 inhibīciju. Tādējādi galveno CYP450 un UGT izoformu mijiedarbība ar empagliflozīnu un vienlaicīgi lietotiem šo enzīmu substrātiem tiek uzskatīta par maz iespējamu.

Empagliflozīns terapeitiskās devās neizraisa P-gp inhibīciju. Balstoties uz pētījumiem *in vitro*, tiek uzskatīts, ka ir maz iespējams, ka empagliflozīns varētu mijiedarboties ar zālēm, kuras ir P-gp substrāti. Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar digoksīnu (P-gp substrātu), digoksīna AUC palielinājās par 6%, bet  $C_{max}$  palielinājās par 14%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Empagliflozīns klīniski nozīmīgās koncentrācijās plazmā *in vitro* neinhibē cilvēka saistīšanās transportvielas (piemēram, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3), un, kā tādas, mijiedarbības ar šiem saistīšanās transportvielu substrātiem tiek uzskatītas par maz iespējamām.

Mijiedarbības pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem liecina, ka empagliflozīnam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, simvastatīna, varfarīna, ramiprila, digoksīna, diurētisko līdzekļu un perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par empagliflozīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka empagliflozīns šķērso placentu grūtniecības beigās ļoti ierobežotā apmērā, bet neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz agrīno embrionālo attīstību. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda nevēlamu ietekmi uz pēcnācēju postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā ieteicams atturēties no Jardiance lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Dati par empagliflozīna izdalīšanos cilvēka pienā nav pieejami. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par empagliflozīna izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Jardiance nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Pētījumi par Jardiance ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Jardiance maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā (jo sevišķi, ja Jardiance lieto kombinācijā ar sulfonilurīnvielu un/vai insulīnu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Empagliflozīna drošuma izvērtēšanas klīniskajos pētījumos kopumā piedalījās 13 076 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. 2856 pacienti saņēma empagliflozīnu 10 mg, bet 3738 pacienti saņēma empagliflozīnu 25 mg vismaz 24 nedēļas, un 601 vai 881 pacients vismaz 76 nedēļas zāles saņēma vienas pašas vai kombinācijā ar metformīnu, sulfonilurīnvielu, pioglitazonu, DPP-4 inhibitoriem vai insulīnu.

Piecos 18 līdz 24 nedēļas ilgos, placebo kontrolētos pētījumos piedalījās 2971 pacients, no kuriem 995 ārstēja ar placebo, bet 1976 ārstēja ar empagliflozīnu. Vispārīgā nevēlamo blakusparādību sastopamība ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga, kā lietojot placebo. Biežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija hipoglikēmija, lietojot ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu (skatīt atsevišķo blakusparādību aprakstu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas klasificētas pēc orgānu sistēmām un MedDRA ieteicamiem terminiem un kuras ir dokumentētas pacientiem, kuri ir saņēmuši empagliflozīnu ar placebo kontrolētos pētījumos, ir norādītas tālāk esošajā tabulā (1. tabula).

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši absolūtajam sastopamības biežumam. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula: ar placebo kontrolētos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas <sup>a</sup> Urīnceļu infekcija <sup>a</sup>		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija (lietojot ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu) <sup>a</sup>			Diabētiskā ketoacidoze <sup>*,b</sup>
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Nieze (ģeneralizēta)		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			Dehidratācija <sup>a</sup>	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Pastiprināta urinācija <sup>a</sup>	Dizūrija	

<sup>a</sup> Papildu informāciju skatīt tālāk esošajos apakšpunktos

<sup>b</sup> No pieredzes, kas iegūta pēcreģistrācijas periodā

\* Skatīt 4.4. apakšpunktu

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Hipoglikēmija

Attiecīgajos pētījumos hipoglikēmijas biežums bija atkarīgs no fona terapijas.



### Neliela hipoglikēmija

Nelielas hipoglikēmijas biežums pacientiem, kuri lietoja empagliflozīnu un placebo monoterapijā, papildus metformīnam un papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā, bija līdzīgs. Lielāks biežums tika konstatēts, lietojot papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai (empagliflozīns 10 mg: 16,1%, empagliflozīns 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), kā arī papildus insulīnam ar metformīnu vai bez tā un ar sulfonilurīnvielu vai bez tās (empagliflozīns 10 mg: 19,5%, empagliflozīns 25 mg: 27,1%, placebo: 20,6% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg: 36,1%, empagliflozīns 25 mg: 34,8%, placebo 35,3% 78 nedēļas ilgā pētījumā).

### Izteikta hipoglikēmija (hipoglikēmija, kad ir nepieciešama palīdzība)

Netika konstatēta izteiktas hipoglikēmijas biežuma palielināšanās pacientiem, kuri lietoja empagliflozīnu salīdzinājumā ar placebo monoterapijā, papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai, un papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā. Lielāks biežums tika konstatēts, lietojot papildus insulīnam ar metformīnu vai bez tā un ar sulfonilurīnvielu vai bez tās (empagliflozīns 10 mg: 0%, empagliflozīns 25 mg: 1,3%, placebo: 0% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg: 0%, empagliflozīns 25 mg: 1,3%, placebo 0% 78 nedēļas ilgā pētījumā).

### Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas

Salīdzinot ar placebo (0,9%), ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem (empagliflozīns 10 mg: 4,1%, empagliflozīns 25 mg: 3,7%) biežāk tika dokumentēta vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas. Par šīm infekcijām biežāk tika ziņots sievietēm, kuras tika ārstētas ar empagliflozīnu (salīdzinājumā ar placebo), savukārt vīriešiem šī atšķirība biežumā bija mazāk izteikta. Dzimumorgānu sistēmas infekcijas bija vāji vai mēreni izteiktas.

### Pastiprināta urinācija

Salīdzinot ar placebo (1,0%), ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem (empagliflozīns 10 mg: 3,4%, empagliflozīns 25 mg: 3,2%) biežāk tika konstatēta pastiprināta urinācija (tostarp polakiūrija, poliūrija un niktūrija). Pastiprināta urinācija bija vāji vai mēreni izteikta. Dokumentētās niktūrijas biežums placebo un empagliflozīna lietotājiem bija līdzīgs (<1%).

### Urīnceļu infekcija

Gadījumu kopējais biežums, kad par urīnceļu infekciju ir ziņots kā par nevēlamu blakusparādību, bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 25 mg un placebo (7,6%), un lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (9,3%). Līdzīgi kā placebo lietotājiem, par urīnceļu infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem ar hroniskām vai recidivējošām urīnceļu infekcijām anamnēzē. Urīnceļu infekciju smaguma pakāpe (neliela, mērena, smaga) ar empagliflozīnu un placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīga. Par urīnceļu infekciju biežāk tika ziņots sievietēm, kuras tika ārstētas ar empagliflozīnu (salīdzinājumā ar placebo), savukārt vīriešiem netika konstatēta nekāda atšķirība.

### Dehidratācija

Kopējais dehidratācijas biežums (tostarp pazemināts asinsspiediens (ambulatori), pazemināts sistoliskais asinsspiediens, dehidratācija, hipotensija, hipovolēmija, ortostatiska hipotensija un sinkope) ar empagliflozīnu (empagliflozīns 10 mg: 0,5%, empagliflozīns 25 mg: 0,3%) un ar placebo (0,3%) ārstētiem pacientiem bija līdzīgs. Salīdzinot ar placebo (2,1%), 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (2,3%) vai empagliflozīnu 25 mg (4,4%) biežāk tika konstatēti dehidratācijas notikumi.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

### Simptomi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos vienreizējas empagliflozīna devas līdz 800 mg (atbilst devai, kura 32 reizes pārsniedz lielāko ieteikto diennakts devu) veselīgiem brīvprātīgajiem un vairākas līdz 100 mg lielas empagliflozīna diennakts devas (atbilst devai, kura 4 reizes pārsniedz lielāko ieteikto diennakts devu) pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu netika konstatēta nekāda toksiska ietekme. Empagliflozīns pastiprināja glikozes izdalīšanos urīnā, kā rezultātā palielinājās urīna tilpums. Konstatēta urīna tilpuma palielināšanās nebija atkarīga no devas un nav klīniski nozīmīga. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu cilvēkiem.

### Terapija

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāuzsāk, ņemot vērā pacienta klīnisko stāvokli. Empagliflozīna izvade hemodialīzes ceļā nav pētīta.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai. Citas glikozes līmeni asinīs pazeminošas zāles, izņemot insulīnus. ATĶ kods: A10BX12

### Darbības mehānisms

Empagliflozīns ir atgriezenisks, ļoti spēcīgs ( $IC_{50}$  1,3 nmol) un selektīvi konkurējošs nātrija-glikozes kotransportvielas 2 (*sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2*) inhibitors. Empagliflozīns neinhibē citas glikozes transportā uz perifērajiem audiem svarīgās glikozes transportvielas un attiecībā pret *SGLT2* ir 5000 reīžu selektīvāks nekā attiecībā pret *SGLT1*, kas ir galvenā par glikozes uzsūkšanos zarnās atbildīgā transportviela. *SGLT2* ekspresija ir spēcīga nierēs, savukārt citos audos tās nav vispār, vai arī tā ir izteikta ļoti vāji. Kā galvenā transportviela tā atbild par glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperglikēmiju tiek filtrēts un reabsorbēts lielāks daudzums glikozes.

Empagliflozīns uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, samazinot glikozes reabsorpciju nierēs. Glikozes daudzums, kas ar šī mehānisma palīdzību tiek izvadīts caur nierēm, ir atkarīgs no glikozes koncentrācijas asinīs un GFĀ. *SGLT2* inhibīcija pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperglikēmiju izraisa pastiprinātu glikozes izdalīšanos ar urīnu.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu glikozes izdalīšanās ar urīnu pastiprinājās uzreiz pēc pirmās empagliflozīna devas un 24 stundu dozēšanas intervālā bija pastāvīga. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu bija saglabājusies 4 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda beigās un bija vidēji apmēram 78 g dienā. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja tūlītēju glikozes koncentrācijas samazināšanos plazmā.

Empagliflozīns uzlabo glikozes koncentrāciju plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Empagliflozīna darbības mehānisms ir neatkarīgs no bēta šūnu funkcijas un insulīna ceļa, un tādēļ papildus samazinās hipoglikēmijas risks. Tika konstatēta bēta šūnu funkcijas surogātmarķieru, tostarp homeostāzes modeļa vērtējuma- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment-B, HOMA- $\beta$* ) uzlabošanās. Turklāt glikozes izdalīšanās ar urīnu izraisa kaloriju zudumu, kā rezultātā samazinās tauku daudzums organismā un samazinās ķermeņa masa. Empagliflozīna izraisīto glikozūriju pavada viegla diurēze, kas var veicināt pastāvīgu un mērenu asinsspiediena pazemināšanos.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

10 dubultmaskētos, ar placebo un aktīvo vielu kontrolētos klīniskajos pētījumos tika ārstēti kopumā 11 250 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, no kuriem 7015 saņēma empagliflozīnu (empagliflozīns 10 mg: 3021 pacients; empagliflozīns 25 mg: 3994 pacienti). Četros pētījumos terapijas ilgums bija 24 nedēļas; šo pētījumu pagarinājumos un citos pētījumos pacienti lietoja empagliflozīnu līdz 102 nedēļām ilgi.

Ārstēšana ar empagliflozīnu monoterapijā un kombinācijā ar metformīnu, pioglitazonu, sulfonilurīnvielu, DPP-4 inhibitoriem un insulīnu izraisīja klīniski nozīmīgu HbA1c, glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, ķermeņa masas, kā arī sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena uzlabošanos. Empagliflozīna 25 mg lietošanas rezultātā bija vairāk pacientu, kuriem mērķa HbA1c bija zem 7%, kā arī mazāk pacientu, kuriem bija nepieciešama neatliekama palīdzība glikēmijas kontroles nodrošināšanā (salīdzinājumā ar empagliflozīnu 10 mg un placebo). Augstāks sākotnējais HbA1c līmenis bija saistīts ar izteiktāku HbA1c līmeņa pazemināšanos.

### *Monoterapija*

Empagliflozīna efektivitāti un drošumu monoterapijā vērtēja dubultmaskētā, ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētā, 24 nedēļas ilgā pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem. Ārstējot ar empagliflozīnu, novēroja statistiski nozīmīgu ( $p < 0,0001$ ) HbA1c samazinājumu salīdzinājumā ar placebo (2. tabula) un klīniski nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā samazinājumu.

Iepriekš noteiktā pacientu (N=201) ar sākotnējo HbA1c rādītāju  $\geq 8,5\%$  analīzē ārstēšanas rezultātā HbA1c samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija -1,44% empagliflozīna 10 mg lietotājiem, -1,43% empagliflozīna 25 mg lietotājiem, -1,04% sitagliptīna lietotājiem, savukārt placebo lietotājiem tas palielinājās par 0,01%.

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā šī pētījuma pagarinājumā HbA1c, ķermeņa masas un asinsspiediena samazinājums saglabājās līdz 52. nedēļai.

2. tabula: efektivitātes rezultāti 24 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu monoterapijā<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptīns
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,91	7,87	7,86	7,85
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-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>Pacienti (%) ar mērķa HbA1c &lt;7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%<sup>2</sup></b>				
N	228	224	224	223
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>				
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	78,23	78,35	77,80	79,31
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-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>SAS (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	130,4	133,0	129,9	132,5
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas

<sup>1</sup> Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju

<sup>2</sup> Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprināšanu pārbaudes procedūru rezultātā

<sup>3</sup> 95% TI

<sup>4</sup> LOCF, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas)

\*p-vērtība <0,0001

#### Kombinētā terapija

*Empagliflozīns papildus metformīnam, sulfonilurīnvielai, pioglitazonam*

Lietojot empagliflozīnu papildus metformīnam, metformīnam un sulfonilurīnvielai vai pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā, konstatēja statistiski nozīmīgu ( $p < 0,0001$ ) HbA1c un ķermeņa masas samazinājumu (salīdzinājumā ar placebo) (3. tabula). Papildus konstatēja klīniski nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazinājumu (salīdzinājumā ar placebo).

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā šo pētījumu pagarinājumā HbA1c, ķermeņa masas un asinsspiediena samazinājums saglabājās līdz 52. nedēļai.

3. tabula: efektivitātes rezultāti 24 nedēļas ilgos, ar placebo kontrolētos pētījumos<sup>a</sup>

<b>Papildus metformīna terapijai</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,90	7,94	7,86
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacienti (%) ar mērķa HbA1c &lt;7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	79,73	81,59	82,21
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>SAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	128,6	129,6	130,0
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (95% TI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,15	8,07	8,10
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Pacienti (%) ar mērķa HbA1c &lt;7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2

N	225	225	216
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	76,23	77,08	77,50
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>SAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	128,8	128,7	129,3
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (95% TI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,16	8,07	8,06
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Pacienti (%) ar mērķa HbA1c &lt;7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	78,1	77,97	78,93
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
<b>SAS (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	125,7	126,5	126
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (95% TI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

<sup>a</sup> Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas

<sup>1</sup> Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju

<sup>2</sup> Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprināšu pārbaudes procedūru rezultātā

<sup>3</sup> *LOCF*, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas)

\* p-vērtība <0,0001

Empagliflozīna 24 mēnešu dati, lietojot to papildus metformīnam, salīdzinājumā ar glimepirīdu Pētījumā, kurā tika salīdzināta empagliflozīna 25 mg un glimepirīda (līdz 4 mg dienā) lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot tikai metformīnu, empagliflozīna lietošana vienu reizi dienā, salīdzinot ar glimepirīdu, izraisīja lielāku HbA1c samazinājumu (4. tabula) un klīniski nozīmīgu glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā samazinājumu. Lietojot empagliflozīnu katru dienu, statistiski nozīmīgi samazinājās ķermeņa masa, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens, kā arī statistiski nozīmīgi samazinājās to pacientu skaits, kuriem bija hipoglikēmijas gadījumi (salīdzinājumā ar glimepirīdu (2,5% empagliflozīna lietotājiem, 24,2% glimepirīda lietotājiem,  $p < 0,0001$ )).

4. tabula: efektivitātes rezultāti 104 nedēļas ilgā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā, kurā salīdzināja empagliflozīnu un glimepirīdu papildus metformīnam<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozīns 25 mg</b>	<b>Glimepirīds<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,92	7,92
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Atšķirība no glimepirīda <sup>1</sup> (97,5% TI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pacienti (%) ar mērķa HbA1c &lt;7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Ķermeņa masa (kg)</b>		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	82,52	83,03
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Atšķirība no glimepirīda <sup>1</sup> (97,5% TI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>SAS (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	133,4	133,5
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Atšķirība no glimepirīda <sup>1</sup> (97,5% TI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas

<sup>b</sup> Līdz 4 mg glimepirīda

<sup>1</sup> Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju

<sup>2</sup> *LOCF*, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas)

\* p-vērtība <0,0001 līdzvērtīgumam un p-vērtība = 0,0153 pārākumam

\*\* p-vērtība <0,0001

#### *Papildus insulīna terapijai*

##### *Empagliflozīns papildus insulīnam vairākas reizes dienā*

Empagliflozīna efektivitāte un drošums, lietojot to papildus vairākas reizes dienā lietotam insulīnam ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, tika vērtēta dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 52 nedēļas ilgā pētījumā. Pirmajās 18 nedēļās un pēdējās 12 nedēļās insulīna deva tika saglabāta stabila, bet laikā no 19. līdz 40. nedēļai tā tika koriģēta, lai nodrošinātu glikozes līmeni pirms ēšanas <100 mg/dl [5,5 mmol/l] un glikozes līmeni pēc ēšanas <140 mg/dl [7,8 mmol/l]. Salīdzinot ar placebo, empagliflozīns 18. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c uzlabojumu (5. tabula).

52. nedēļā ārstēšana ar empagliflozīnu bija izraisījusi statistiski nozīmīgu HbA1c līmeņa un insulīna patēriņa samazinājumu, salīdzinot ar placebo, un glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā un ķermeņa masas samazinājumu.

5. tabula: efektivitātes rezultāti 18. un 52. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu papildus vairākas reizes dienā lietotām insulīna devām ar metformīnu vai bez tā.

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) 18. nedēļā</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,33	8,39	8,29
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) 52. nedēļā<sup>2</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,25	8,40	8,37
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
<b>Pacienti (%) ar mērķa HbA1c &lt;7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7% (52. nedēļā)</b>			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Insulīna deva (SV/dienā) 52. nedēļā<sup>2</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	89,94	88,57	90,38
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
<b>Ķermeņa masa (kg) 52. nedēļā<sup>2</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	96,34	96,47	95,37
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

<sup>1</sup> Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju

<sup>2</sup> 19.-40. nedēļa: korekcijas līdz mērķa vērtībai shēmainsulīna devas pielāgošanai, lai sasniegtu iepriekš noteiktos glikozes mērķa līmeņus (pirms ēšanas <100 mg/dl (5,5 mmol/l), pēc ēšanas <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* p-vērtība <0,0001

\*\* p-vērtība = 0,0003

\*\*\* p-vērtība = 0,0005

# p-vērtība = 0,0040

*Empagliflozīns papildus insulīna pamatterapijai*

Empagliflozīna efektivitāte un drošums, lietojot to papildus insulīna pamatterapijai ar vai bez metformīna un/vai sulfonilurīnvielas, tika vērtēta dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 78 nedēļas ilgā



pētījumā. Pirmajās 18 nedēļās insulīna deva tika saglabāta stabila, bet turpmākajās 60 nedēļās tā tika koriģēta, lai sasniegtu glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā <110 mg/dl. Empagliflozīns 18. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c uzlabojumu (6. tabula). Empagliflozīns 78. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un insulīna patēriņa samazinājumu (salīdzinājumā ar placebo). Turklāt empagliflozīns samazināja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā, ķermeņa masu un asinsspiedienu.

6. tabula: efektivitātes rezultāti 18. un 78. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu papildus bazālajam insulīnam ar metformīnu vai sulfonilurīnvielu vai bez tā/tās.<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozīns 10 mg	Empagliflozīns 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) 18. nedēļā</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,10	8,26	8,34
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) 78. nedēļā</b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,09	8,27	8,29
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
<b>Bazālā insulīna deva (SV/dienā) 78. nedēļā<sup>2</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	47,84	45,13	48,43
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (97,5% TI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

<sup>a</sup> Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*) - Beidzēji, izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas

<sup>1</sup> vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju

\* p-vērtība <0,0001

\*\* p-vērtība <0,025

*Pacienti ar nieru darbības traucējumiem, 52 nedēļu dati ar placebo kontrolētā pētījumā*

Empagliflozīna efektivitāti un drošumu, lietojot papildus pret diabēta terapijai, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vērtēja dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 52 nedēļas ilgā pētījumā.

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar empagliflozīnu 24. nedēļā statistiski nozīmīgi samazināja HbA1c (7. tabula) un klīniski nozīmīgi uzlaboja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā. HbA1c, ķermeņa masas un asinsspiediena uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai.

7. tabula: rezultāti 24. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar nieru darbības traucējumiem<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozīns 10 mg	Empagliflozīns 25 mg	Placebo	Empagliflo- zīns 25 mg
	aGFĀ ≥60 līdz <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			aGFĀ ≥45 līdz <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
<b>HbA1c (%)</b>					
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (95% TI)		-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>Pacienti (%) ar mērķa HbA1c &lt;7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%<sup>2</sup></b>					
N	95	98	97	89	91
<b>Ķermeņa masa (kg)<sup>2</sup></b>					
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (95% TI)		-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>SAS (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Atšķirība no placebo <sup>1</sup> (95% TI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-6,07 (-9,79, -2,34)

<sup>a</sup> Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnēsi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas

<sup>1</sup> Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju

<sup>2</sup> Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprināšanu pārbaudes procedūru rezultātā

\* p<0,0001

### Kardiovaskulārais drošums

Prospektīvā, iepriekš noteiktā meta-analīzē, analizējot neatkarīgi izvēlētos kardiovaskulāros traucējumus no 12 klīniskiem pētījumiem 2. un 3. fāzē, kuros piedalījās 10 036 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, empagliflozīns nepalielināja kardiovaskulāro risku.

### Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos empagliflozīns monoterapijā vai papildterapijā ar metformīnu, pioglitazonu vai metformīnu apvienojumā ar sulfonilurīnvielu radīja šādas vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā sākotnējā rādītāja izmaiņas: -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] empagliflozīna 10 mg

lietotājiem un -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] empagliflozīna 25 mg lietotājiem (salīdzinājumā ar placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l])). Šāda iedarbība tika novērota pēc 24 nedēļām un saglabājās 76 nedēļas.

#### Glikozes līmenis 2 stundas pēc ēšanas

Lietojot empagliflozīnu papildus metformīnam vai metformīnam un sulfonilurīnvielai, pēc 24 nedēļām tika konstatēts klīniski nozīmīgs glikozes līmeņa samazinājums 2 stundas pēc ēšanas (uztura tolerances tests) (papildus metformīnam: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozīns 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozīns 25 mg: -44,6 mg/dl, papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozīns 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozīns 25 mg: -36,6 mg/dl).

#### Pacienti ar augstu sākotnējo HbA1c rādītāju (>10%)

Iepriekš noteiktā, apkopotā trīs 3. fāzes pētījumu datu analīzē atklāta ārstēšana ar empagliflozīnu 25 mg pacientiem ar smagu hiperglikēmiju (N=184, vidējais sākotnējais rādītājs HbA1c 11,15%) izraisīja klīniski nozīmīgu HbA1c samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, par 3,27% (24. nedēļā); šajos pētījumos nebija ietvertas placebo vai empagliflozīna 10 mg lietotāju grupas.

#### Ķermeņa masa

Iepriekš noteiktā, apkopotā 4 ar placebo kontrolētu pētījumu datu analīzē ārstēšana ar empagliflozīnu pēc 24. nedēļām bija izraisījusi ķermeņa masas samazināšanos (-0,24 kg placebo lietotājiem, -2,04 kg empagliflozīna 10 mg lietotājiem un -2,26 kg empagliflozīna 25 mg lietotājiem), kas saglabājās līdz 52. nedēļai (-0,16 kg placebo lietotājiem, -1,96 kg empagliflozīna 10 mg lietotājiem un -2,25 kg empagliflozīna 25 mg lietotājiem).

#### Asinsspiediens

Empagliflozīna efektivitāti un drošumu vērtēja dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 12 nedēļas ilgā pētījumā ar pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un augstu asinsspiedienu, kuri lietoja dažādus pret diabētu un maksimāli 2 antihipertensīvos līdzekļus. Lietojot empagliflozīnu vienu reizi dienā, statistiski nozīmīgi uzlabojās HbA1c, kā arī 24 stundu vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens (saskaņā ar ambulatori veiktajiem asinsspiediena mērījumiem) (8. tabula). Ārstēšanas ar empagliflozīnu rezultātā pazeminājās SAS un DAS sēdus stāvoklī.

8. tabula: efektivitātes rezultāti 12. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nekontrolējamu asinsspiedienu<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) 12. nedēļā<sup>1</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,90	7,87	7,92
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Atšķirība no placebo <sup>2</sup> (95% TI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>24 stundu SAS 12. nedēļā<sup>3</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	131,72	131,34	131,18
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Atšķirība no placebo <sup>4</sup> (95% TI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>24 stundu DAS 12. nedēļā<sup>3</sup></b>			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	75,16	75,13	74,64
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Atšķirība no placebo <sup>5</sup> (95% TI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*)

<sup>1</sup> LOCF, vērtības pēc akūtas pretdiabēta terapijas (cenzētas)

<sup>2</sup> Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam

<sup>3</sup> LOCF, vērtības pēc akūtas pretdiabēta terapijas vai akūtas pretdiabēta terapijas maiņas (cenzētas)

<sup>4</sup> Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam SAS, sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam

<sup>5</sup> Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam DAS, sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam

\* p-vērtība <0,0001

\*\* p-vērtība <0,001

Iepriekš noteiktā, apkopotā 4 ar placebo kontrolētu pētījumu datu analīzē ārstēšana ar empagliflozīnu 24 nedēļu laikā salīdzinājumā ar placebo (-0,5 mmHg) samazināja sistolisko asinsspiedienu (empagliflozīns 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozīns 25 mg: -4,3 mmHg) un salīdzinājumā ar placebo (-0,5 mmHg) samazināja diastolisko asinsspiedienu (empagliflozīns 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozīns 25 mg: -2,0 mmHg), un samazinājums saglabājās līdz 52. nedēļai.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Jardiance vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Empagliflozīna farmakokinētika ir plaši raksturota veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pēc perorālas lietošanas empagliflozīns strauji uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais T<sub>max</sub>) sasniedzot 1,5 stundas pēc devas ieņemšanas. Tādējādi koncentrācija plazmā

mazinājās bifāziskā veidā ar strauju izkliedes fāzi un relatīvi lēnu gala fāzi. Lietojot empagliflozīnu 10 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas AUC bija 1870 nmol.h, bet  $C_{\max}$  bija 259 nmol/l. Lietojot empagliflozīnu 25 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas AUC bija 4740 nmol.h, bet  $C_{\max}$  bija 687 nmol/l. Empagliflozīna sistēmiskā iedarbība pastiprinās proporcionāli lietotajai devai. Empagliflozīna vienas devas un līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametri bija līdzīgi, un tas liecina par laika ziņā lineāru farmakokinētiku. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības empagliflozīna farmakokinētikā veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Lietojot empagliflozīnu 25 mg pēc augsta tauku satura vai augsta kaloriju satura maltītes, tā iedarbība nedaudz pavājinājās; AUC samazinājās par apmēram 16%, savukārt  $C_{\max}$  samazinājās par apmēram 37% (salīdzinājumā ar stāvokli tukšā dūšā). Konstatētā uztura ietekme uz empagliflozīna farmakokinētiku netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un empagliflozīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

Balstoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums bija 73,8 l. Pēc perorālas [ $^{14}\text{C}$ ] empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem eritrocītu sadalījums bija aptuveni 37%, bet saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija 86%.

### Biotransformācija

Cilvēka plazmā netika konstatēti nekādi būtiski empagliflozīna metabolīti, un vislielākajā daudzumā konstatētie metabolīti bija trīs glikuronīda konjugāti (2-, 3- un 6-O glikuronīds). Katra metabolīta sistēmiskā iedarbība bija zem 10% no kopējā ar zālēm saistītā materiāla. *In vitro* pētījumi liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 un UGT1A9 veikta glikuronidācija.

### Eliminācija

Balstoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais terminālais empagliflozīna eliminācijas pusperiods bija 12,4 stundas, bet šķietamais perorālais klīrenss bija 10,6 l/h. Empagliflozīna perorālā klīrensa variabilitāte starp pētāmajām personām un atlikuma variabilitāte bija attiecīgi 39,1% un 35,8%. Lietojot vienu reizi dienā, empagliflozīna līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta līdz piektajai devai. Atbilstoši pusperiodam līdzsvara stāvoklī novēroja līdz 22% uzkrāšanos saistībā ar plazmas AUC. Pēc perorālas [ $^{14}\text{C}$ ]-empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem apmēram 96% no ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika izvadīta ar fēcēm (41%) vai urīnu (54%). Lielākā daļa ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar fēcēm, bija sākotnējais pamatsavienojums neizmainītā veidā, un apmēram puse no ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar urīnu, bija sākotnējais pamatsavienojums neizmainītā veidā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nelieliem, mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{aGF}\bar{A} < 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) un pacientiem ar nieru mazspēju/nieru slimību pēdējā stadijā (*end stage renal disease, ESRD*) empagliflozīna AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 18%, 20%, 66% un 48% (salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju/ESRD bija līdzīga. Empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar nelieliem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija par aptuveni 20% lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Populācijas farmakokinētiskā analīze liecināja, ka empagliflozīna šķietamais perorālais klīrenss samazinājās, samazinoties  $\text{aGF}\bar{A}$ , un tā rezultātā pastiprinājās zāļu iedarbība.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar nelieliem, mēreniem un smagiem aknu darbības traucējumiem saskaņā ar Child-Pugh klasifikāciju, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību, empagliflozīna AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 23%, 47% un 75%, bet  $C_{\max}$  palielinājās attiecīgi par apmēram 4%, 23% un 48%.

#### *Ķermeņa masas indekss*

Balstoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzes, ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku. Šajā analīzē tika noteikts, ka AUC bija par 5,82%, 10,4% un 17,3% mazāks nekā pacientiem ar  $\text{KMI}$  attiecīgi 30, 35 un 45  $\text{kg/m}^2$  (salīdzinājumā ar pētāmajām personām ar ķermeņa masas indeksu 25  $\text{kg/m}^2$ ).

#### *Dzimums*

Balstoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzi, dzimumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku.

#### *Rase*

Populācijas farmakokinētiskajā analīzē tika noteikts, ka AUC bija par 13,5% augstāks aziātiem ar ķermeņa masas indeksu 25  $\text{kg/m}^2$  (salīdzinājumā ar citu rasu pārstāvjiem ar ķermeņa masas indeksu 25  $\text{kg/m}^2$ ).

#### *Gados vecāki pacienti*

Balstoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzes, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku.

#### *Pediātriskā populācija*

Pētījumi ar nolūku raksturot empagliflozīna farmakokinētiku pediātriskajā populācijā nav veikti.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, fertilitāti un agrīno embrija attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ilgtermiņa toksicitātes pētījumos ar grauzējiem un suņiem toksicitātes pazīmes tika konstatētas, lietojot devas, kuras 10 vai vairāk reizi pārsniedza empagliflozīna klīnisko devu. Toksicitāte lielākoties atbilda sekundārajai farmakoloģijai saistībā ar glikozes izvadīšanu ar urīnu un elektrolītu disbalansu, tostarp ķermeņa masas un ķermeņa tauku daudzuma samazināšanos, palielinātu uztura patēriņu, caureju, dehidratāciju, glikozes līmeņa serumā samazināšanos un citu seruma parametru palielināšanos, liecinot par pastiprinātu proteīnu metabolismu un glikoneoģenēzi, urīna izmaiņām (piemēram, poliūriju un glikozūriju), kā arī mikroskopiskām izmaiņām (tostarp mineralizāciju nierēs un dažos mīkstajos un vaskulārajos audos). Veicot mikroskopiju, pierādījumi, kuri tika iegūti par pārlietu farmakoloģiju nierēs dažām sugām, bija tubulārā dilatācija, kā arī tubulārā un iegurņa mineralizācija, empagliflozīna iedarbības klīniskajam AUC (lietojot 25 mg devu) esot apmēram četrkārtīgam.

Empagliflozīns nav genotoksisks.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu žurku mātītēm līdz lielākajai devai 700 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 72 reizes lielākai empagliflozīna iedarbībai ar maksimālo klīnisko AUC. Žurku tēviņiem, lietojot lielākās devas, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 26-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, konstatēja ar terapiju saistītus, labdabīgus, vaskulārus, proliferatīvus mezenteriskā limfmezgla bojājumus (hemangiomas). Lietojot 300 mg/kg/dienā un vairāk, bet ne 100 mg/kg/dienā, kas atbilst apmēram 18-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, žurkām biežāk konstatēja intersticiālus šūnu audzējus sēkliniekos. Abi audzēji ir bieži žurkām, un ir maz ticams, ka tie varētu rasties cilvēkiem.

Empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu peļu mātītēm devās līdz 1000 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 62-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Peļu tēviņiem, lietojot 1000 mg/kg diennaktī, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst 11-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai, empagliflozīns izraisīja nieru audzējus. Šo audzēju darbības mehānisms ir atkarīgs no peļu tēviņu dabīgās predispozīcijas uz nieru patoloģiju, un attiecīgais metabolisma ceļš cilvēkiem nav raksturīgs. Peļu tēviņiem konstatētie nieru audzēji netiek uzskatīti par cilvēkiem raksturīgiem.

Iedarbībā, kura pietiekami pārsniedz iedarbību cilvēkiem pēc terapeitiskās devas lietošanas, empagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz fertilitāti vai agrīno embrija attīstību. Empagliflozīna lietošana organoģenēzes periodā nebija teratogēniska. Tikai mātītēm toksiskās devās empagliflozīns izraisīja ekstremitāšu kaulu liekšanos žurkām, kā arī biežāku embrija/augļa bojāeju trušiem.

Prenatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēja pēcnācēju svara pieauguma samazināšanos, iedarbībai mātītēm aptuveni 4 reizes pārsniedzot maksimālo klīnisko empagliflozīna iedarbību. Šādu ietekmi nenovēroja, kad sistēmiskā iedarbība bija līdzīga maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Šīs atrades saistība ar cilvēkiem nav skaidra.

Juvenīlās toksicitātes pētījumā, lietojot empagliflozīnu žurkām no postnatālā perioda 21. dienas līdz postnatālā perioda 90. dienai, nekaitīga, minimāla līdz vieglas formas nieru tubulārā un iegurņa dilatācija juvenīlām žurkām tika konstatēta tikai tad, kad lietotā deva bija 100 mg/kg dienā, kas ir 11-kārtīga maksimālā klīniskā deva 25 mg. Pēc 13 nedēļas ilga atlabšanas perioda, kurā zāles netika lietotas, šīs atrades netika konstatētas.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Hidroksiopropilceluloze  
Nātrija kroskarmeloze  
Koloīdālais bezūdens silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

#### Apvalks

Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks  
Makrogols (400)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/alumīnija perforēti vienas devas blisteri.

Iepakojuma lielumi: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2014. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes  
Empagliflozinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 10 mg empagliflozīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 x 1 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
14 x 1 apvalkotās tabletes  
28 x 1 apvalkotās tabletes  
30 x 1 apvalkotās tabletes  
60 x 1 apvalkotās tabletes  
70 x 1 apvalkotās tabletes  
90 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jardiance 10 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteri (perforēti)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jardiance 10 mg tabletes  
Empagliflozinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes  
Empagliflozinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 25 mg empagliflozīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 x 1 apvalkotās tabletes  
10 x 1 apvalkotās tabletes  
14 x 1 apvalkotās tabletes  
28 x 1 apvalkotās tabletes  
30 x 1 apvalkotās tabletes  
60 x 1 apvalkotās tabletes  
70 x 1 apvalkotās tabletes  
90 x 1 apvalkotās tabletes  
100 x 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jardiance 25 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteri (perforēti)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jardiance 25 mg tabletes  
Empagliflozinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes**

**Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes**

empagliflozinum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Jardiance un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jardiance lietošanas
3. Kā lietot Jardiance
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jardiance
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Jardiance un kādam nolūkam tās lieto**

Jardiance satur aktīvo vielu empagliflozīnu, kura bloķē nierēs esošo proteīnu ar nosaukumu nātrija-glikozes kotransportviela 2 (*sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2*). *SGLT2* novērš glikozes izdalīšanos urīnā, absorbējot glikozi asinīs, tā kā tās tiek filtrētas nierēs. Bloķējot šo proteīnu, zāles izraisa glikozes (asinīs esošā cukura) izvadi ar urīnu un tādējādi pazemina 2. tipa cukura diabēta dēļ paaugstināto glikozes līmeni asinīs.

Jūsu ārsts šīs zāles Jums ir izrakstījis, lai palīdzētu samazināt cukura daudzumu asinīs.

- Jardiance ir paredzētas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma), kuriem tikai diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu kontroli.
- Jardiance var lietot bez citām zālēm pacientiem, kuri nedrīkst lietot metformīnu (citas zāles cukura diabēta ārstēšanai).
- Jardiance var lietot arī ar citām zālēm. Tās var būt iekšķīgi lietojamas zāles vai insulīna injekcijas.

Ir svarīgi turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas ieteikto diētu un fizisko aktivitāšu plānu.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuru izraisa gan ģenētika, gan dzīvesveids. Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, aizkuņģa dziedzeris neizstrādā pietiekami daudz insulīna, lai nodrošinātu glikozes līmeņa kontroli asinīs, un organisms nespēj pilnvērtīgi izmantot tajā dabīgi izstrādāto insulīnu. Rezultāts ir augsta glikozes koncentrācija asinīs, kas var izraisīt, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un asinsrites pasliktināšanos ķermeņa locekļos.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Jardiance lietošanas

### Nelietojiet Jardiance šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret empagliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas un ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts. Šī tipa diabēts parasti sākas jaunībā, un organisms neizstrādā insulīnu;
- ja Jūs novērojat strauju ķermeņa masas samazināšanos, sliktu dūšu vai vemšanu, sāpes kuņģī, pārmērīgas slāpes, ātru un dziļu elpošanu, dezorientāciju, neparastu miegainību vai nogurumu, salkanu elpas aromātu, saldu vai metālisku garšu mutē, kā arī neparastu urīna vai sviedru aromātu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var būt diabētiskās ketoacidozes pazīme – problēma, kas var rasties saistībā ar diabētu paaugstinātas ketonvielu koncentrācijas urīnā vai asinīs dēļ (tas ir redzams laboratorisko analīžu rezultātos). Diabētiskās ketoacidozes rašanās risks var tikt paaugstināts ilgstošas tukšas dūšas, pārmērīgas alkohola lietošanas, dehidratācijas vai pēkšņas insulīna devas samazināšanas gadījumā, kā arī lielāka insulīna daudzuma nepieciešamības gadījumā smagas operācijas vai slimības dēļ;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi (Jūsu ārsts var likt Jums lietot citas zāles);
- ja Jums ir 75 vai vairāk gadi, jo zāļu izraisītā pastiprinātā urīna izvade var ietekmēt šķidrumu līdzsvaru organismā un palielināt organisma atūdeņošanās risku. Iespējamās pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības” zem virsraksta Dehidratācija (organisma atūdeņošanās);
- ja Jums ir 85 vai vairāk gadi, jo Jūs nedrīkstat sākt lietot Jardiance;
- ja Jums ir slikta dūša, caureja vai drudzis, kā arī, ja Jūs nevarat ēst vai dzert. Šie apstākļi var izraisīt dehidratāciju (atūdeņošanos). Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Jardiance līdz atlabšanai, lai nepieļautu pārlietu organisma atūdeņošanos;
- ja Jums ir nopietna nieru vai urīnceļu infekcija, kuru pavada drudzis. Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Jardiance līdz atlabšanai.

### Glikoze urīnā

Ņemot vērā šo zāļu darbības mehānismu, Jums šo zāļu lietošanas laikā analīzēs uzrādīsies, ka urīnā ir cukurs.

### Bērni un pusaudži

Jardiance nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo lietošana šiem pacientiem nav pētīta.

### Citas zāles un Jardiance

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs lietojat jebkādas ūdens izvadīšanai no organisma paredzētās zāles (diurētiskos līdzekļus vai urīndzenošās zāles). Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Jardiance. Iespējamās pārlieta šķidruma zuduma (organisma atūdeņošanās) pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības”;
- ja Jūs lietojat citas zāles, kuras samazina cukura daudzumu asinīs (insulīnu vai sulfonilurīnvielu). Ārsts var samazināt šo citu zāļu devu, lai nepieļautu pārlietu cukura līmeņa asinīs samazināšanos (hipoglikēmiju).

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet Jardiance, ja esat stāvoklī. Nav zināms, vai Jardiance kaitē nedzimušajam bērnam. Nelietojiet Jardiance, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Jardiance izdalās cilvēka pienā.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jardiance maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar zālēm, kuras sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, ir iespējama pārlieta cukura līmeņa samazināšanās asinīs (hipoglikēmija), kuras iespējamie simptomi ir drebuļi, svīšana un redzes traucējumi. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jardiance lietošanas laikā Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus.

## **Jardiance satur laktozi**

Jardiance satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Jardiance**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Ieteicamā deva**

- Sākotnējā Jardiance deva ir viena 10 mg tablete vienu reizi dienā. Jūsu ārsts izlems, vai palielināt devu līdz 25 mg vienu reizi dienā.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var ierobežot devu līdz 10 mg vienu reizi dienā.
- Jūsu ārsts izrakstīs Jums nepieciešamo stiprumu. Nemainiet devu bez ārsta ziņas!

### **Šo zāļu lietošana**

- Tablete jānorij vesela, uzdzērot ūdeni.
- Tableti var lietot neatkarīgi no uztura.
- Tableti var lietot jebkurā diennakts laikā. Tomēr centieties to lietot katru dienu vienā laikā. Tas palīdzēs atcerēties lietot zāles.

Ārsts var izrakstīt Jardiance kopā ar citām pretdiabēta zālēm. Atcerieties, ka Jums jālieto visas zāles tā, kā norādījis Jūsu ārsts, lai sasniegtu labākos rezultātus Jūsu veselībai.

Diēta un fiziskā aktivitāte var palīdzēt organismam labāk izmantot asinīs esošo cukuru. Jardiance lietošanas laikā ir ieteicams turpināt ievērot ārsta noteikto diētu un fizisko aktivitāšu programmu.

### **Ja esat lietojis Jardiance vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Jardiance vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdz šo zāļu iepakojumu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Jardiance**

Aizmirstot lietot tableti, rīcība ir atkarīga no laika līdz nākamās devas lietošanai.

- Ja laiks līdz nākamās devas lietošanai ir 12 stundas vai vairāk, lietojiet Jardiance, tiklīdz atceraties. Pēc tam nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.
- Ja laiks līdz nākamās devas lietošanai ir mazāks par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Jardiance**

Nepārtrauciet lietot Jardiance bez ārsta ziņas. Pārtraucot lietot Jardiance, Jums var palielināties cukura daudzums asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir jebkura no šīm blakusparādībām:**

##### **diabētiskā ketoacidoze, sastopama reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes ir šādas (skatīt arī 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- paaugstināta ketonvielu koncentrācija urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes kuņģī;
- pārmērīgas slāpes;
- ātra un dziļa elpošana;
- dezorientācija;
- neparasta miegainība vai nogurums;
- salkans elpas aromāts, salda vai metāliska garša mutē vai neparasts urīna vai sviedru aromāts.

Minētais ir iespējams neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs rādītājiem. Jūsu ārsts var izlemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Jardiance.

#### **Konstatējot tālāk minētās blakusparādības, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu:**

##### **Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) - ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)**

Ja lietojat Jardiance kopā ar citām zālēm, kuras var izraisīt cukura daudzuma samazināšanos asinīs (piemēram, sulfonilurīnvielu vai insulīnu), cukura daudzuma asinīs samazināšanās risks ir lielāks.

Zema cukura līmeņa asinīs iespējamās pazīmes ir:

- drebuļi, svīšana, ļoti liela nemiera sajūta, ātra sirdsdarbība;
- pārlieks izsalkums, galvassāpes.

Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, konstatējot jebkuru no augšminētajām pazīmēm. Konstatējot zema cukura līmeņa asinīs simptomus, ēdiet glikozes tabletes, daudz cukura saturošu uzkodu vai dzeriet augļu sulu. Ja iespējams, izmēriet cukura daudzumu asinīs un atpūties.

##### **Urīnceļu infekcija - bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

Urīnceļu infekcijas pazīmes ir:

- dedzinoša sajūta urinējot;
- duļķains urīns;
- sāpes iegurnī vai sāpes mugura vidusdaļā (nieru infekcijas gadījumā).

Pēkšņa nepieciešamība urinēt vai biežāka urinēšana ir iespējamas sakarā ar Jardiance darbības mehānismu, taču, ņemot vērā, ka tās var būt arī urīnceļu infekcijas pazīmes, konstatējot šo simptomu pastiprināšanos, ir jākonsultējas ar ārstu.

##### **Dehidratācija (organisma atūdeņošanās) - retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

Dehidratācijas pazīmes nav specifiskas, bet var ietvert:

- netipiskas slāpes;
- apreibuma sajūta vai reibonis pieceļoties;
- ģībšana vai samaņas zudums;

##### **Citas blakusparādības Jardiance lietošanas laikā**

Bieži

- piena sēnīšu vai rauga sēnīšu izraisīta dzimumorgānu infekcija;
- lielāks urīna tilpums nekā parasti vai biežāka nepieciešamība urinēt;

- nieze.

Retāk

- velkoša sajūta vai sāpes, iztukšojot urīnpūsli.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Jardiance**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumus vai pazīmes, ka tas ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Jardiance satur**

- Aktīvā viela ir empagliflozīns.
  - Katra tablete satur 10 mg vai 25 mg empagliflozīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt „Jardiance satur laktozi” 2. punkta beigās), mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, nātrijs kroskarmeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts;
  - apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), talks, makrogols (400), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### **Jardiance ārējais izskats un iepakojums**

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, gaiši dzeltenas, abpusēji izliktas un ar konusveida malām. Tabletes vienā pusē ir iespiedums “S10”, bet otrā pusē - Boehringer Ingelheim logotips. Tabletes diametrs ir 9,1 mm.

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes ir ovālas, gaiši dzeltenas un abpusēji izliktas. Tabletes vienā pusē ir iespiedums “S25”, bet otrā pusē - Boehringer Ingelheim logotips. Tablete ir 11,1 mm gara un 5,6 mm plata.

Jardiance tabletes ir pieejamas PVH/alumīnija perforētos vienas devas blisteros. Iepakojuma lielumi ir 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173



55216 Ingelheim am Rhein  
Vācija

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.