

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 10 mg tabletki powlekane

Jardiance 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jardiance 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 10 mg empagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera ilość laktozy jednowodnej odpowiadającą 154,3 mg laktozy bezwodnej.

Jardiance 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 25 mg empagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera ilość laktozy jednowodnej odpowiadającą 107,4 mg laktozy bezwodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Jardiance 10 mg tabletki powlekane

Okrągła tabletkę powlekana barwy bladożółtej, obustronnie wypukła, o średnicy 9,1 mm ze ściętą ostro krawędzią, z wytłoczonym symbolem „S10” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej.

Jardiance 25 mg tabletki powlekane

Owalna, bladożółta, obustronnie wypukła tabletkę powlekana z wytłoczonym symbolem „S25” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej (długość tabletki: 11,1 mm, szerokość: 5,6 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako:

Monoterapia

W sytuacji, w której sama dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji.

Terapia skojarzona

W skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną, w sytuacji, w której ich stosowanie w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewnia uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczące różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia i leczenie skojarzone

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg (patrz poniżej i punkt 4.4).

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności nerek

Z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, jej skuteczność zależy od czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wartością $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl \geq 60$ ml/min.

Nie należy rozpoczynać leczenia empagliflozyną u pacjentów z wartością $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² lub z $CrCl < 60$ ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, u których wartość $eGFR$ obniżyła się i utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub z $CrCl$ poniżej 60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość $eGFR$ utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub $CrCl$ utrzymuje się poniżej 45 ml/min (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Upośledzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.4 i 5.8). Z uwagi na ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Należy połykać je w całości popijając wodą. W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Jardiance nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej, ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie empagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Niewydolność nerek

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jardiance u pacjentów z wartością eGFR poniżej $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub z $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min . Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie czynności nerek

Z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, jej skuteczność zależy od czynności nerek. W związku z tym zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Zakażenia dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo, i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (patrz punkt 4.8). Powikłane zakażenia dróg moczowych (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub posocznica moczopochodna) występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Jednakże należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Niewydolność serca

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA I-II jest ograniczone i brak jest doświadczeń w stosowaniu empagliflozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu lapońskiego czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Empagliflozyna może zwiększyć moczopędne działanie diuretyków tiazydowych i pętlowych oraz może zwiększyć ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym, konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub substancji pobudzającej wydzielanie insuliny w razie stosowania w skojarzeniu z empagliflozyną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę

Dane z badań *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzężanie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozyna jest substratem ludzkich transporterów wychwyty nerkowego OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie OAT1 ani OCT2. Empagliflozyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka sutka (BCRP).

Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{max}) i zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Nie badano wpływu indukcji UGT na empagliflozynę. Należy unikać jednoczesnego podawania produktów o znanym działaniu indukującym enzymy UGT z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności.

Badanie interakcji z gemfibrozylem, inhibitorem transporterów OAT3 i OATP1B1/1B3 w warunkach *in vitro* wykazało zwiększenie C_{max} empagliflozyny o 15% a AUC o 59% po jednoczesnym podaniu. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Zahamowanie transporterów OATP1B1/1B przez jednoczesne podawanie ryfampicyny spowodowało zwiększenie C_{max} o 75% i AUC empagliflozyny o 35%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Ekspozycja na empagliflozynę była podobna w przypadku jednoczesnego podawania z werapamilem, inhibitorem P-gp, i bez werapamilu, co wskazuje, że hamowanie P-gp nie ma klinicznie znaczącego wpływu na empagliflozynę.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, simwastatyny, torasemidu i hydrochlorotiazynu.

Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 i UGT pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Empagliflozyna w dawkach leczniczych nie hamuje P-gp. Na podstawie badań w *in vivo* uważa się za bardzo mało prawdopodobne, by empagliflozyna powodowała interakcje z lekami będącymi substratami glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie digoksyny, substratu P-gp, z empagliflozyną spowodowało zwiększenie AUC o 6% i zwiększenie C_{max} digoksyny o 14%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Empagliflozyna nie hamuje ludzkich transporterów wychwytu nerkowego, takich jak AT3, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro* przy istotnych klinicznie stężeniach w osoczu, w związku z czym interakcje z substratami tych transporterów wychwytu nerkowego są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że empagliflozyna nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, simwastatyny, warfaryny, ramiprylu, digoksyny, leków moczopędnych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania empagliflozyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że empagliflozyna przechodzi przez barierę łożyskową w bardzo ograniczonym stopniu w późnym okresie ciąży, ale nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na wczesny rozwój zarodkowy. Jednakże badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Jardiance w ciąży

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania empagliflozyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie empagliflozyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt Jardiance nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu Jardiance na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Jardiance wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w razie stosowania produktu Jardiance w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i/lub insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 13 076 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny. 2 856 pacjentów otrzymywało 10 mg empagliflozyny, a 3 738 otrzymywało 25 mg empagliflozyny przez co najmniej 24 tygodnie, a 601 lub 881 pacjentów przez co najmniej 76 tygodni w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem, inhibitorem DPP-4 lub insuliną.

W 5 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 2 971 pacjentów, z których 995 otrzymywało placebo, a 1 976 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane - sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (Tabela 1).

Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych ^a zakażenie dróg moczowych ^a		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną) ^a			cukrzycowa kwasica ketonowa ^{*, b}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd (uogólniony)		
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów ^a	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu ^a	dyzuria	

^a patrz dodatkowe informacje podane poniżej

^b obserwowana po wprowadzeniu produktu do obrotu

* patrz punkt 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach.

Łagodna hipoglikemia

Częstość występowania łagodnej hipoglikemii u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, oraz jako leczenie skojarzone z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, była podobna jak przy stosowaniu placebo. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%) oraz jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 27,1%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 36,1%; 25 mg empagliflozyny: 34,8%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania).

Ciężka hipoglikemia (hipoglikemia wymagająca interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było

dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania).

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 4,1%; 25 mg empagliflozyny: 3,7%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,9%). Zakażenia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zwiększone oddawanie moczu

Zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 3,4%; 25 mg empagliflozyny: 3,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

Zakażenie dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,6%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (9,3%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; nie było takiej różnicy w przypadku mężczyzn.

Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,5%; 25 mg empagliflozyny: 0,3%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano żadnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (o odpowiada 4-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna zwiększała wydalanie glukozy z moczem, zwiększając objętość wydalanego moczu. Zaobserwowane zwiększenie objętości moczu nie zależy od dawki i nie jest znaczące klinicznie. Nie ma doświadczenia w stosowaniu dawek powyżej 800 mg u ludzi.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie odpowiednie do stanu klinicznego pacjenta. Nie badano możliwości usuwania empagliflozyny drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, leki hipoglikemizujące, z wyjątkiem insuliny, kod ATC: A10BX12

Mechanizm działania

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC_{50} wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiary glukozy z moczem.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana przy leczeniu empagliflozyną wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie 11 250 pacjentów z cukrzycą typu 2 brało udział w 10 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo i lekiem aktywnym, z których 7 015 otrzymało empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 3 021 pacjentów; 25 mg empagliflozyny: 3 994 pacjentów). Okres leczenia w czterech badaniach wynosił 24 tygodnie; rozszerzenia tych badań oraz inne badania umożliwiły ekspozycję pacjentów na empagliflozynę przez okres do 102 tygodni.

Leczenie empagliflozyną w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem, pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 i insuliną powodowało klinicznie znaczącą poprawę wartości HbA1c, stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG, ang. fasting plasma glucose), masy ciała oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Podawanie empagliflozyny w dawce 25 mg przyniosło większy odsetek pacjentów osiągających docelową wartość HbA1c < 7% i mniejszą

liczbę pacjentów wymagających ratunkowego leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z podawaniem 10 mg empagliflozyny i placebo. Większa początkowa wartość HbA1c była związana z większym spadkiem HbA1c.

Monoterapia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w monoterapii oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym nieleczonych uprzednio pacjentów. Leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 2) oraz znaczące klinicznie zmniejszenie FPG.

W zaplanowanej z góry analizie pacjentów ($n = 201$) z początkową wartością HbA1c $\geq 8,5\%$, leczenie empagliflozyną 10 mg spowodowało zmniejszenie HbA1c z wartości wyjściowej -1,44%, -1,43% dla 25 mg empagliflozyny i -1,04% dla sitagliptyny, oraz wzrost o 0,01% w przypadku placebo.

W rozszerzeniu tego badania kontrolowanego placebo, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywało się do Tygodnia 52.

Tabela 2: Ocena skuteczności empagliflozyny stosowanej w monoterapii w 24-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptyna
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Wartość początkowa (średnia)	7,91	7,87	7,86	7,85
Zmiana w stosunku do wartości początkowej ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacjenci (%) osiągający HbA1c <7% z początkową wartością HbA1c ≥7%²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Masa ciała (kg)				
Wartość początkowa (średnia)	78,23	78,35	77,80	79,31
Zmiana w stosunku do wartości początkowej ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
SBP (mmHg)⁴				
Wartość początkowa (średnia)	130,4	133,0	129,9	132,5
Zmiana w stosunku do wartości początkowej ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Populacja pełnej analizy (FAS, ang. full analysis set) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF, ang. last observation carried forward) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ 95% CI

⁴ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$

Terapia skojarzona

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, pioglitazonem
Leczenie empagliflozyną jako leczenie skojarzone z metforminą, skojarzenia metforminy z pochodną sulfonylomocznika lub pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą lub bez powodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 3). Ponadto spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie wartości FPG oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z placebo.

W rozszerzeniach tych badań kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywało się do Tygodnia 52.

Tabela 3: Wyniki badania skuteczności w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo^a

Leczenie uzupełniające do leczenia metforminą			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,94	7,86
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pacjenci (%) osiągający HbA1c <7% z początkową wartością HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	79,73	81,59	82,21
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Wartość początkowa (średnia)	128,6	129,6	130,0
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	8,15	8,07	8,10
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Pacjenci (%) osiągający HbA1c <7% z początkową wartością HbA1c ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	76,23	77,08	77,50
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)

N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Wartość początkowa (średnia)	128,8	128,7	129,3
Zmiana od wartości początkowej ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Terapia skojarzona z pioglitazonem +/- metforminą			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	8,16	8,07	8,06
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Pacjenci (%) osiągający HbA1c <7% z początkową wartością HbA1c ≥7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	78,1	77,97	78,93
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,34	-1,62	-1,47
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
SBP (mmHg)³			
Wartość początkowa (średnia)	125,7	126,5	126
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,7	-3,1	-4,0
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$

Dane o stosowaniu empagliflozyny przez 24 miesiące jako leczenia skojarzone z metforminą w porównaniu z glimepirydem

W badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg z glimepirydem (w dawce do 4 mg na dobę) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy stosowaniu samej metforminy, leczenie empagliflozyną podawaną codziennie spowodowało większy spadek HbA1c (Tabela 4) i znaczące klinicznie zmniejszenie FPG w porównaniu z glimepirydem. Empagliflozyna podawana codziennie spowodowała statystycznie zmniejszenie masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz obserwowano statystycznie znamienne

mniejszy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemicznymi w porównaniu z glimepirydem (2,5% dla empagliflozyny; 24,2% dla glimepirydu, $p < 0,0001$).

Tabela 4: Wyniki badania skuteczności w 104 tygodniu badania z kontrolą aktywną porównującego empagliflozynę z glimepirydem jako leczenie dodane do metforminy^a

	Empagliflozyna 25 mg	Glimepiryd^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	7,92	7,92
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,66	-0,55
Różnica względem glimepirydu ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Pacjenci (%) osiągający HbA1c <7% z początkową wartością HbA1c ≥7%²	33,6	30,9
N	765	780
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	82,52	83,03
Zmiana od wartości początkowej ¹	-3,12	1,34
Różnica względem glimepirydu ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBP (mmHg)²		
Wartość początkowa (średnia)	133,4	133,5
Zmiana od wartości początkowej ¹	-3,1	2,5
Różnica względem glimepirydu ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

^b Maksymalnie 4 mg glimepirydu

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$ dla równoważności (non-inferiority) oraz wartość $p = 0,0153$ dla wyniku lepszego (superiority)

** wartość $p < 0,0001$

Leczenie skojarzone z insuliną

Empagliflozyna jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni i ostatnich 12 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia przedposiłkowego stężenia glukozy < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], i poposiłkowego stężenia glukozy < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 5).

W Tygodniu 52 leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c i zmniejszenie dawki insuliny w porównaniu z placebo oraz zmniejszenie FPG i masy ciała.

Tabela 5: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 52 -w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) w Tygodniu 18			
Wartość początkowa (średnia)	8,33	8,39	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	8,25	8,40	8,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Pacjenci (%) z początkową wartością HbA1c ≥7% osiagający HbA1c <7% w Tygodniu 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dawka insuliny (j.m./dobę) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	89,94	88,57	90,38
Zmiana od wartości początkowej ¹	10,16	1,33	-1,06
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Masa ciała (kg) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	96,34	96,47	95,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,44	-1,95	-2,04
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Tygodnie 19-40: schemat leczenia ukierunkowany na cel z dostosowaniem dawki insuliny w celu osiągnięcia założonych stężeń glukozy (przedposiłkowe <100 mg/dl (5,5 mmol/l), poposiłkowe <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* wartość p < 0,0001

** wartość p = 0,0003

*** wartość p = 0,0005

wartość p = 0,0040

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z insuliną bazalną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzone z insuliną bazalną w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika, lub bez, oceniano w trwającym 78 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym oziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia wartości FPG < 110 mg/dl w kolejnych 60 tygodniach.

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c (Tabela 6).

W Tygodniu 78 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c oraz zmniejszenie dawki insuliny w porównaniu z placebo. Ponadto empagliflozyna spowodowała zmniejszenie FPG, masy ciała oraz ciśnienia krwi.

Tabela 6: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 78 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową lub bez metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika^a

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozyna 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) w Tygodniu 18			
Wartość początkowa (średnia)	8,10	8,26	8,34
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) w Tygodniu 78			
Wartość początkowa (średnia)	8,09	8,27	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Dawka insuliny podstawowej (j.m./dobę) w Tygodniu 78			
Wartość początkowa (średnia)	47,84	45,13	48,43
Zmiana od wartości początkowej ¹	5,45	-1,21	-0,47
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Populacja pełnej analizy (FAS) obejmująca pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,025$

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek, dane z 52-tygodniowego badania prowadzonego z kontrolą placebo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z upośledzeniem czynności nerek. Leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c (Tabela 7) i znaczącą klinicznie poprawę wartości FPG w porównaniu do placebo w Tygodniu 24. Poprawa HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywała się przez okres do 52 tygodni.

Tabela 7: Wyniki z 24 tygodnia badania z kontrolą placebo oceniającego empagliflozynę u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek i cukrzycą typu 2^a

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozy na 25 mg	Placebo	Empagliflozy na 25 mg
	eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥45 do <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Wartość początkowa (średnia)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,46 (-0,66; -0,27)
N	89	94	91	84	86
Pacjenci (%) z początkowej wartością HbA1c ≥7% osiągający HbA1c <7%²					
	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
Masa ciała (kg)²					
Wartość początkowa (średnia)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,74 (-1,50; -0,03)
N	95	98	97	89	91
SBP (mmHg)²					
Wartość początkowa (średnia)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

* p < 0,0001

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W prospektywnej zdefiniowanej z góry metaanalizie niezależnie zweryfikowanych incydentów sercowo-naczyniowych w 12 badaniach klinicznych fazy 2 i 3 z udziałem 10 036 pacjentów z cukrzycą typu 2, empagliflozyna nie zwiększyła ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Stężenie glukozy na czczo

W czterech badaniach z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną w monoterapii, lub w terapii skojarzonej z metforminą, pioglitazonem lub metforminą z pochodną sulfonilomocznika spowodowało średnie zmiany wobec wartości wyjściowych, FPG, odpowiednio, o -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] dla 10 mg empagliflozyny i -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] dla 25 mg empagliflozyny w porównaniu z placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Efekt ten obserwowano po 24 tygodniach. Utrzymywał się przez 76 tygodni.

Stężenie glukozy 2 godziny po posiłku

Leczenie empagliflozyną w terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie poposiłkowego stężenia glukozy po 2 godzinach (test tolerancji posiłku) po 24 tygodniach (w skojarzeniu z metforminą: placebo +5,9 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -46,0 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -44,6 mg/dl; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika: placebo -2,3 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -35,7 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -36,6 mg/dl).

Pacjenci z wysoką początkową wartością HbA1c > 10%

W zaplanowanej zbiorczej analizie trzech badań fazy 3 leczenie empagliflozyną w dawce 25 mg metodą otwartą pacjentów z ciężką hiperglikemią (n = 184, średnia początkowa wartość HbA1c 11,15%) spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie HbA1c o 3,27% w tygodniu 24. względem wartości początkowej; w badaniach tych nie podawano placebo ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

Masa ciała

W zaplanowanej zbiorczej analizie czterech badań z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie masy ciała (-0,24 kg dla placebo; -2,04 kg dla 10 mg empagliflozyny i -2,26 kg dla 25 mg empagliflozyny) w tygodniu 24, które utrzymało się do tygodnia 52 (-0,16 kg dla placebo; -1,96 kg dla 10 mg empagliflozyny i -2,25 kg dla 25 mg empagliflozyny).

Ciśnienie krwi

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ciśnieniem krwi stosujących różne leki przeciwcukrzycowe i maksymalnie 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Leczenie empagliflozyną podawaną raz na dobę spowodowało znamienne statystycznie poprawę HbA1c i 24-godzinnego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oznaczonego przez ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (Tabela 8). Leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie SBP i DBP w pozycji siedzącej.

Tabela 8: Wyniki badania skuteczności w 12 tygodniu badania z kontrolą placebo oceniającego empagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowanym ciśnieniem krwi^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) w Tygodniu 12			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,87	7,92
Zmiana od wartości początkowej ²	0,03	-0,59	-0,62
Różnica względem placebo ² (95% CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-godzinne SBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	131,72	131,34	131,18
Zmiana od wartości początkowej ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Różnica względem placebo ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-godzinne DBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	75,16	75,13	74,64
Zmiana od wartości początkowej ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Różnica względem placebo ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Populacja pełnej analizy (FAS)

¹ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego

² Średnia skorygowana wobec początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego lub zmianie przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

⁴ Średnia skorygowana wobec początkowej wartości SBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

⁵ Średnia skorygowana wobec początkowej wartości DBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,001$

W zaplanowanej zbiorczej analizie czterech badań z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -3,9 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -4,3 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) oraz rozkurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -2,0 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) w Tygodniu 24, które utrzymywało się do Tygodnia 52.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzężanie z kwasem glukuronowym przez urydyno-5'-difosfo-glukonylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęło po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek ($eGFR < 30 < 90$ ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową

niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max} , odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Wskaźnik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką empagliflozyny u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W długookresowych badaniach toksyczności na gryzoniach i psach objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji równej lub większej od 10-krotności klinicznej dawki empagliflozyny. Większość objawów toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi związanymi z wydalaniem glukozy z moczem i zaburzeniem równowagi elektrolitowej i obejmowała zmniejszenie masy ciała i zawartości tłuszczu w organizmie, nasilone spożycie pokarmu, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i wzrost wartości innych parametrów surowicy odzwierciedlających nasilenie metabolizmu białek i glukoneogenezy, zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz i glukozuria, oraz zmiany na poziomie mikroskopowym takie jak mineralizacja nerek oraz niektórych tkanek miękkich i naczyń. Mikroskopowe dowody tych następstw farmakologicznych w nerkach obserwowane u niektórych gatunków obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, mineralizację kanalików i miedniczek nerkowych przy ekspozycji (AUC) około 4-krotnie większej od ekspozycji na empagliflozynę związanej z dawką 25 mg.

Empagliflozyna nie ma działania genotoksycznego.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic szczurów aż do maksymalnej dawki 700 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 72-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC) na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano występowanie związanych z leczeniem łagodnych proliferacyjnych zmian naczyniowych (naczyniaków) przy maksymalnych dawkach, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 26-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano większą częstość występowania nowotworów z komórek śródmięszowych w jądrach przy dawce 300 mg/kg/dobę i większej, ale nie przy dawce 100 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 18-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Oba te nowotwory często występują u szczurów i obserwacja ta najprawdopodobniej nie ma znaczenia dla człowieka.

Empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic myszy aż do maksymalnej dawki 1 000 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 62-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Empagliflozyna wywoływała nowotwory nerek u samców myszy przy dawce 1 000 mg/kg/dobę, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 11-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Mechanizm działania związany z tymi nowotworami zależny jest od naturalnej predyspozycji samców myszy do zaburzeń funkcji nerek oraz szlaku metabolicznego niewystępującego u ludzi. Uważa się, że takie nowotwory nerek u samców myszy nie mają odniesienia do ludzi.

Przy ekspozycji wystarczająco przekraczającej ekspozycję na empagliflozynę u ludzi przy dawkach leczniczych nie zaobserwowano niekorzystnego działania na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy. Empagliflozyna podawana w okresie organogenezy nie miała działania teratogennego. Tylko przy dawkach toksycznych dla matki empagliflozyna powodowała wygięcie kości kończyn i zwiększony wskaźnik utraty zarodka lub płodu u królików.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej u szczurów zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przy ekspozycji matek około 4-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Nie zaobserwowano takiego efektu przy ekspozycji ogólnoustrojowej równej maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest niejasne.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na młode szczury, kiedy empagliflozynę podawano od 21. dnia po porodzie do 90. dnia po porodzie, obojętne, minimalne lub umiarkowane poszerzenie kanalików nerkowych i miednicy zaobserwowano u młodych szczurów wyłącznie po zastosowaniu dawki 100 mg/kg/doba, co odpowiada ok. 11-krotności maksymalnej dawki klinicznej wynoszącej 25 mg. Rezultaty te cofały się po 13-tygodniowym okresie, w którym nie podawano leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

Talk
Makrogol (400)
Tlenek żelaza żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane z folii PVC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki.
Wielkości opakowania: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jardiance 10 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 10 mg tabletki powlekane
Empagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 10 mg empagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
70 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jardiance 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PERFOROWANE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 10 mg tabletki
Empagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 25 mg tabletki powlekane
Empagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 25 mg empagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
70 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jardiance 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PERFOROWANE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 25 mg tabletki
Empagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Jardiance 10 mg tabletki powlekane Jardiance 25 mg tabletki powlekane empagliflozyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jardiance i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jardiance
3. Jak przyjmować lek Jardiance
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jardiance
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Jardiance i w jakim celu się go stosuje

Lek Jardiance zawiera substancję czynną empagliflozynę, której działanie polega na blokowaniu pewnego białka w nerkach o nazwie kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2). SGLT2 zapobiega wydalaniu glukozy z moczem przez wchłanianie glukozy do krwi w procesie filtracji krwi przez nerki. Lek ten, poprzez blokowanie działania tego białka, umożliwia usuwanie glukozy (cukru zawartego we krwi) z moczem, co prowadzi do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, które jest zbyt duże z powodu cukrzycy typu 2.

Lekarz przepisał ten lek w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi.

- Lek Jardiance stosowany jest w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów (w wieku 18 i więcej lat), której nie da się opanować przy stosowaniu tylko diety i ćwiczeń fizycznych.
- Lek Jardiance może być stosowany jako jedyny lek u pacjentów, którzy nie mogą stosować metforminy (innego leku przeciwcukrzycowego).
- Lek Jardiance może być też stosowany z innymi lekami. Mogą to być leki zażywane doustnie lub insulina stosowana we wstrzyknięciach.

Ważne jest dalsze stosowanie przez pacjenta diety i planu ćwiczeń fizycznych zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Co to jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, która zależy zarówno od genów, jak i od stylu życia. U pacjenta chorego na cukrzycę typu 2 trzustka nie produkuje ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia glukozy we krwi, a organizm nie jest w stanie skutecznie wykorzystać wyprodukowanej insuliny. Prowadzi do zbyt wysokiego stężenia glukozy we krwi, co może powodować zaburzenia, takie jak choroba serca, choroba nerek, pogorszenie wzroku i słabe krążenie krwi w kończynach.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jardiance

Kiedy nie przyjmować leku Jardiance:

- jeśli pacjent ma uczulenie na empagliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania oraz podczas stosowania tego leku należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1. Ten typ cukrzycy zwykle pojawia się w młodym wieku i polega na tym, że organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny.
- jeśli u pacjenta występuje szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- jeśli pacjent ma poważne choroby nerek - lekarz może przepisać pacjentowi inny lek.
- jeśli pacjent ma 75 lub więcej lat, bowiem zwiększone wydalanie moczu spowodowane przez ten lek może doprowadzić do zaburzenia równowagi płynów w organizmie i zwiększyć ryzyko odwodnienia. Możliwe objawy wymienione są w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”, w podpunkcie „Odwodnienie”.
- jeśli pacjent ma 85 lub więcej lat, nie powinien rozpoczynać przyjmowania leku Jardiance.
- jeśli pacjent ma wymioty, biegunkę lub gorączkę lub nie jest w stanie jeść albo pić. Objawy te mogą doprowadzić do odwodnienia. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jardiance do czasu ustąpienia tych objawów, aby zapobiec utracie przez organizm zbyt dużej ilości płynów.
- jeśli pacjent ma poważne zakażenie nerek lub dróg moczowych połączone z gorączką. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jardiance do czasu wyzdrowienia.

Stężenie glukozy w moczu

Z uwagi na działanie leku Jardiance, w okresie jego przyjmowania test na zawartość glukozy w moczu będzie mieć wynik dodatni.

Dzieci i młodzież

Lek Jardiance nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Lek Jardiance a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy koniecznie poinformować lekarza:

- jeśli pacjent przyjmuje lek w celu usunięcia wody z organizmu (lek moczopędny). Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jardiance. Możliwe objawy utraty zbyt dużej ilości płynów z organizmu wymienione są w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”.
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonilomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki tych leków, aby zapobiec nadmiernemu zmniejszeniu zawartości cukru we krwi (hipoglikemii).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Jardiance, jeśli pacjentka jest w ciąży. Nie wiadomo, czy lek Jardiance jest szkodliwy dla nienarodzonych dzieci. Nie stosować leku Jardiance, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo czy lek Jardiance przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Jardiance wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika i lub insuliną może być przyczyną zbyt dużego zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemii), co może powodować takie objawy, jak drżenie, pocenie się i zaburzenia widzenia, co z kolei może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy podczas przyjmowania leku Jardiance, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy maszyn.

Lek Jardiance zawiera laktozę

Lek Jardiance zawiera laktozę (cukier mleczny). Jeżeli pacjent cierpi na nietolerancję niektórych cukrów, powinien poradzić się swojego lekarza przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Jardiance

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjąć

- Dawka początkowa leku Jardiance to jedna tabletką 10 mg raz na dobę. Lekarz zdecyduje, kiedy należy zwiększyć dawkę do 25 mg raz na dobę.
- Lekarz może ograniczyć dawkę do 10 mg raz na dobę, jeżeli pacjent ma choroby nerek.
- Lekarz przepisze taką dawkę, jaka jest odpowiednia dla danego pacjenta. Nie należy zmieniać przepisanej dawki, chyba że zaleci tak lekarz.

Przyjmowanie tego leku

- Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Tabletkę można przyjmować razem z posiłkiem lub osobno.
- Tabletkę można przyjmować o dowolnej porze dnia, jednakże należy starać się przyjmować ją mniej więcej o tej samej porze. Ułatwia to pamiętanie o przyjęciu kolejnej tabletki.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Jardiance razem z innym lekiem przeciwcukrzycowym. Wszystkie leki należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Odpowiednia dieta i ćwiczenia fizyczne ułatwiają organizmowi skuteczniejsze wykorzystanie cukru. Ważne jest, aby pacjent, podczas stosowania leku Jardiance, w dalszym ciągu stosował dietę i program ćwiczeń fizycznych zalecony przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jardiance

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Jardiance należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Jardiance

Postępowanie w razie pominięcia przyjęcia tabletki zależy od tego, ile czasu zostało do przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 12 godzin lub więcej, należy przyjąć tabletkę Jardiance natychmiast po przypomnieniu sobie. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, opuścić pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Jardiance

Nie należy przerywać przyjmowania leku Jardiance bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Po przerwaniu przyjmowania leku Jardiance może się zwiększyć stężenie cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi,
- szybka utrata masy ciała,
- nudności lub wymioty,
- ból brzucha,
- silne pragnienie,
- szybkie i głębokie oddechy,
- splątanie,
- niezwykła senność lub zmęczenie,
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapach moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Jardiance.

W razie zauważenia którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy możliwie niezwłocznie powiadomić lekarza:

Zbyt małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), obserwowane bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

W razie przyjmowania leku Jardiance razem z innym lekiem, który może obniżyć stężenie cukru we krwi, takim jak pochodna sulfonilomocznika lub insulina, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zbyt małego stężenia cukru we krwi. Objawy zbyt małego stężenia cukru we krwi mogą obejmować:

- drżenie, pocenie się, uczucie silnego lęku lub splątania, szybka praca serca
- silny głód, ból głowy

Lekarz poinformuje pacjenta jak leczyć zbyt małe stężenie cukru we krwi i co robić w razie wystąpienia którekolwiek z powyższych objawów. W razie wystąpienia objawów małego stężenia

cukru we krwi należy zjeść tabletki z glukozą, słodką przekąskę lub wypić sok owocowy. Zmierzyć stężenie cukru we krwi, jeśli to możliwe, i odpocząć.

Zakażenie dróg moczowych, obserwowane często (może wystąpić u najwyżej 1 na 10 pacjentów)

Objawy zakażenia dróg moczowych obejmują:

- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- mętny wygląd moczu
- ból w okolicy miednicy lub ból w połowie pleców (jeśli zakażenie obejmuje nerki)

Naglące parcie na mocz lub częstsze oddawanie moczu mogą być spowodowane przez mechanizm działania leku Jardiance, jednakże mogą to być też objawy zakażenia dróg moczowych; w razie zauważenia nasilenia takich objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

Odwodnienie, obserwowane niezbyt często (może wystąpić u najwyżej 1 na 100 pacjentów)

Objawy odwodnienia nie są swoiste, mogą jednak obejmować:

- nietypowe pragnienie
- uczucie oszołomienia lub zawroty głowy po wstaniu
- utrata świadomości lub omdlenie

Inne działania niepożądane występujące podczas stosowania leku Jardiance:

Często

- pleśniawki lub drożdżakowe zakażenie narządów płciowych
- oddawanie większej ilości moczu lub częściej niż zwykle
- swędzenie

Niezbyt często

- wysiłek lub ból podczas opróżniania pęcherza

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Jardiance

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: EXP i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Nie stosować tego leku, jeśli się zauważy, że opakowanie zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Jardiance

- Substancją czynną leku jest empagliflozyna.

- Każda tabletki zawiera 10 mg lub 25 mg empagliflozyny.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:
 - rdzeń tabletki: laktoza jednowodna (patrz podpunkt „Lek Jardiance zawiera laktozę” na końcu punktu 2), celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, koloidalna krzemionka bezwodna, stearynian magnezu.
 - otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol (400), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Jardiance i co zawiera opakowanie

Jardiance 10 mg tabletki powlekane są okrągłe, białe, wypukłe z obu stron, ze ściętą skośnie krawędzią. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S10” a na drugiej logo Boehringer Ingelheim. Średnica tabletki wynosi 9,1 mm.

Jardiance 25 mg tabletki powlekane są okrągłe, białe i wypukłe z obu stron. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S25” a na drugiej logo Boehringer Ingelheim. Tabletki mają 11,1 mm długości i 5,6 mm szerokości.

Tabletki Jardiance pakowane są w blistry perforowane z folii PVC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki. Dostępne wielkości opakowania to 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.