

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jardiance 10 mg филмирани таблетки

Jardiance 25 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Jardiance 10 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин (empagliflozin).

Помощно вещество с известно действие

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

Jardiance 25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин (empagliflozin).

Помощно вещество с известно действие

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Jardiance 10 mg филмирани таблетки

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

Jardiance 25 mg филмирани таблетки

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

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Jardiance е показан за лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения.

- като монотерапия в случаи, когато употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост

- в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет

За резултати от проучвания с оглед комбиниране, ефекти върху гликемичния контрол, сърдечно-съдови събития и проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

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

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Поради механизма на действие, ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемията зависи от бъбречната функция. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl  $\geq 60$  ml/min.

Не трябва да се започва лечение с емпаглифлозин при пациенти с eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl  $< 60$  ml/min. При пациенти, които понасят емпаглифлозин и чийто eGFR спада постоянно под 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или с CrCl под 60 ml/min, дозата на емпаглифлозин трябва да бъде коригирана до или запазена на 10 mg веднъж дневно. Употребата на емпаглифлозин трябва се преустанови при eGFR трайно под 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl трайно под 45 ml/min (вж. точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Не трябва да се използва емпаглифлозин при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end stage renal disease - ESRD) или при пациенти на диализа, понеже не се очаква да е ефективен при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за хиповолемия (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти на възраст 85 години и повече, не се препоръчва започване на терапия с емпаглифлозин (вж. точка 4.4) поради ограничения терапевтичен опит.

#### *Педиатрична популация*

Все още не са установени безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при деца и юноши. Липсват данни.

### Начин на приложение

Таблетките може да се приемат със или без храна; трябва да се гълтат цели с вода. Ако пациентът пропусне една доза, трябва да я приеме веднага щом си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден.

### 4.3 Противопоказания

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

Jardiance не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

#### Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително дапаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози емпаглифлозин.

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

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

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургически интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с емпаглифлозин може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира.

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

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

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

Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се развива често при пациенти с диабет тип 1, които са на лечение с инхибитори на SGLT2.

### Бъбречно увреждане

Не трябва да се започва лечение с Jardiance при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl под 60 ml/min. При пациенти, които понасят емпаглифлозин и чийто eGFR е постоянно под 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl <60 ml/min, дозата на емпаглифлозин трябва да бъде коригирана до или запазена на 10 mg веднъж дневно. Употребата на емпаглифлозин трябва се преустанови при eGFR трайно под 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CrCl трайно под 45 ml/min. Не трябва да се използва емпаглифлозин при пациенти с крайна степен на бъбречно заболяване (ESRD) или при пациенти на диализа, понеже не се очаква да е ефективен при тези пациенти (вж. точка 4.2 и 5.2).

### Проследяване на бъбречната функция

Поради механизма на действие, ефикасността по отношение на гликемията на емпаглифлозин зависи от бъбречната функция. По тази причина се препоръчва оценка на бъбречната функция както следва:

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

### Чернодробно увреждане

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

### Повишен хематокрит

При лечение с емпаглифлозин се наблюдава повишение на хематокрита (вж. точка 4.8).

### Пациенти в старческа възраст

Ефектът на емпаглифлозин върху екскрецията на глюкоза с урината е свързан с осмотична диуреза, което би могло да повлияе общата хидратация. Възможно е пациентите на 75 години и по-възрастни да имат повишен риск за хиповолемия. Повече пациенти на лечение с емпаглифлозин са развили свързани с хиповолемия нежелани реакции, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). По тази причина е необходимо да се обърне специално внимание на приема на течности при тези пациенти, в случаи на едновременно приложение на лекарствени продукти, които могат да доведат до хиповолемия (напр. диуретици, ACE-инхибитори). Терапевтичният опит при пациенти на 85 години и по-възрастни е ограничен. Не се препоръчва започване на лечение с емпаглифлозин в тази популация (вж. точка 4.2).

### Риск за хиповолемия

Въз основа на механизма на действие на инхибиторите на SGLT-2, осмотичната диуреза, която съпътства терапевтичната глюкозурия, може да доведе до умерен спад на кръвното налягане (вж. точка 5.1). По тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти, за които индуцираният от емпаглифлозин спад на кръвното налягане може да представлява риск, като пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, такива на антихипертензивно лечение или с анамнеза за хипотония, или на възраст 75 години и повече.

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

### Инфекции на пикочните пътища

В сборните плацебо-контролирани двойно слепи проучвания с продължителност 18 до 24 седмици общата честота на инфекция на пикочните пътища, за която се съобщава като нежелано събитие, е сходна при пациенти на лечение с емпаглифлозин 25 mg и плацебо, и е по-висока при пациенти на лечение с емпаглифлозин 10 mg (вж. точка 4.8). Усложнените инфекции на пикочните пътища (включително сериозни инфекции на пикочните пътища, пиелонефрит или уросепсис) е със сходни честоти при пациентите на лечение с емпаглифлозин и с плацебо. Трябва, обаче, да се има предвид временно прекъсване на приема на емпаглифлозин при пациенти с усложнени инфекции на пикочните пътища.

### Ампутации на долен крайник

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

### Сърдечна недостатъчност

Опитът при клас I-II по NYHA (New York Heart Association, Нюйоркска Сърдечна Асоциация) е ограничен и няма опит от клинични проучвания с емпаглифлозин при клас III-IV по NYHA. При поучването EMPA-REG OUTCOME, за 10,1% от пациентите се съобщава, че имат сърдечна недостатъчност на изходното ниво. Спадът на сърдечносъдовата смъртност при тези пациенти съответства на общата популация на проучването.

### Лабораторна оценка на урината

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

### Лактоза

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакодинамични взаимодействия

#### Диуретици

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

#### Инсулин и инсулинови секретагози

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

### Фармакокинетични взаимодействия

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху емпаглифлозин

*In vitro* данните показват, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин 5'-дифосфоглюкуронилтрансферазите UGT1A3, UGT1A8,

UGT1A9, и UGT2B7. Емпаглифлозин е субстрат на човешките ъптейк транспортери OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не и на OAT1 и OAT2. Емпаглифлозин е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp) и на BCRP (протеина на резистентност на рак на гърдата, breast cancer resistance protein).

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

Не е проучен ефектът на индуциране на UGT върху емпаглифлозин. Трябва да се избягва едновременно приложение с известни индуктори на UGT, поради евентуален риск за понижена ефикасност.

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

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

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

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

#### Ефекти на емпаглифлозин върху други лекарствени продукти

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

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

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

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

### Кърмене

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

### Фертилитет

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

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

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

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

### Табличен списък на нежелани реакции

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

Нежеланите реакции са посочени по абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), или много редки ( $< 1/10\ 000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при плацебо-контролирани проучвания

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<i>Инфекции и инфестации</i>		Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции <sup>a</sup> Инфекции на пикочните пътища <sup>a</sup>		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хипогликемия (при употреба заедно със сулфонилурейни производни или инсулин) <sup>a</sup>	Жажда		Диабетна кетоацидоза <sup>*, b</sup>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Сърбеж (генерализиран)		
<i>Съдови нарушения</i>			Хиповолемия <sup>a</sup>	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Повишено уриниране <sup>a</sup>	Дизурия	
<i>Изследвания</i>		Повишени серумни липиди <sup>c</sup>	Повишено ниво на креатинина в кръвта/понижена скорост на гломерулна филтрация <sup>a</sup> Повишен хематокрит <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> вижте подточката по-долу за допълнителна информация

<sup>b</sup> получени от постмаркетинговия опит

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

<sup>d</sup> Средните промени спрямо изходните нива на хематокрита са 3,4% и 3,6% за емпаглифлозин съответно 10 mg и 25 mg, в сравнение с 0,1% за плацебо. При проучването EMPA-REG стойностите на хематокрита са се върнали към изходните след период на проследяване 30 дни след спиране на лечението.

\* вж. точка 4.4

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Хипогликемия

Честотата на хипогликемията зависи от основното лечение в отделните проучвания и е била сходна за емпаглифлозин и плацебо като монотерапия, като допълнение към метформин, като допълнение към пиоглитазон със или без метформин, като допълнение към линаглиптин и метформин, като допълнение към стандартната терапия и за комбинацията от емпаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти в сравнение с такива, лекувани с емпаглифлозин и метформин като отделни компоненти. Забелязана е повишена честота при приложение като допълнение към метформин и сулфонилурейно производно (емпаглифлозин

10 mg: 16,1%, емпаглифлозин 25 mg: 11,5%, плацебо: 8,4%), допълнение към базален инсулин със или без метформин и със или без сулфонилурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 19,5%, емпаглифлозин 25 mg: 28,4%, плацебо: 20,6% през първите 18 седмици лечение, когато не е била възможна корекция на дозата на инсулина; емпаглифлозин 10 mg и 25 mg: 36,1%, плацебо 35,3% в хода на 78-седмичното проучване), и допълнение към инсулин MDI със или без метформин (емпаглифлозин 10 mg: 39,8%, емпаглифлозин 25 mg: 41,3%, плацебо: 37,2% по време на първоначалното 18-седмично лечение, когато не е било възможно да се адаптира схемата с инсулин; емпаглифлозин 10 mg: 51,1%, емпаглифлозин 25 mg: 57,7%, плацебо: 58% в хода на 52-седмичното изпитване).

#### *Тежка хипогликемия (събития, които изискват подпомагане)*

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

#### *Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции*

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

#### *Повишено уриниране*

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

#### *Инфекция на пикочните пътища*

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

#### *Хиповолемия*

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

на 75 години и по-възрастни, които са на лечение с емпаглифлозин 10 mg (2,3%) или емпаглифлозин 25 mg (4,3%), в сравнение с плацебо (2,1%).

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

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

Първоначалните повишения на креатинин и първоначалните понижения на изчислената скорост на гломерулна филтрация при пациенти, лекувани с емпаглифлозин, са обикновено преходни по време на продължително лечение или обратими след прекратяване на лечението.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

В рамките на контролирани клинични проучвания единични дози емпаглифлозин до 800 mg (съответстващи на 32 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при здрави доброволци и многократни дневни дози емпаглифлозин до 100 mg емпаглифлозин (съответстващи на 4 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при пациенти със захарен диабет тип 2, не са показали никаква токсичност. Емпаглифлозин повишава екскрецията на глюкоза с урината и така води до повишен обем на урината. Наблюдаваният увеличен обем на урината не зависи от дозата и не е клинично значим. Няма опит с дози над 800 mg при хора.

### Лечение

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, други лекарства за понижаване на глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини, АТС код: A10BX12

#### Механизъм на действие

Емпаглифлозин е обратим, мощен ( $IC_{50}$  1,3 nmol) и селективен конкурентен инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2). Емпаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са от значение за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е 5000 пъти по-селективен за SGLT2 в сравнение с SGLT1 (основният транспортер, отговорен за абсорбцията на глюкоза в червата). SGLT2 има висока експресия в бъбреците, докато няма или има много ниска експресия в другите тъкани. Отговорен е, като превалиращ транспортер, за реабсорбцията на глюкоза от гломеруларния филтрат обратно в кръвообращението. Повече глюкоза се филтрира и реабсорбира при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия.

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

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

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

Лечението с емпаглифлозин като монотерапия и в комбинация с метформин, пиоглитазон, сулфонилурейно производно, DPP-4 инхибитори и инсулин е довело до клинично значимо подобрене на HbA1c, плазмената глюкоза на гладно (FPG), телесното тегло и систолното и диастолното кръвно налягане. Прилагането на емпаглифлозин 25 mg води до по-висок дял на пациентите, при които се постига целта по отношение на HbA1c от под 7% и до по-малко пациенти, които имат нужда от животоспасяваща гликемична терапия в сравнение с емпаглифлозин 10 mg и плацебо. По-висок изходен HbA1c се свързва с по-значително понижаване на HbA1c. Освен това емпаглифлозин като допълнение към стандартната терапия понижава сърдечно-съдовата смъртност естество при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечно-съдово заболяване.

#### *Монотерапия*

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

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

Таблица 2: Резултати за ефикасност от 24-седмично плацебо-контролирано проучване на емпаглифлозин като монотерапия<sup>a</sup>

	Плацебо	Jardiance		Ситаглиптин
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Изходна стойност (средна)	7,91	7,87	7,86	7,85
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-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>Пациенти (%), при които се постига HbA1c &lt;7% с изходен HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Телесно тегло (kg)</b>				
Изходна стойност (средна)	78,23	78,35	77,80	79,31
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-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>САН (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Изходна стойност (средна)	130,4	133,0	129,9	132,5
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Цялата анализирана популация (full analysis set - FAS), като се използва последното проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди животоспасяваща гликемична терапия.

<sup>1</sup> Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

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

<sup>3</sup> 95% ДИ

<sup>4</sup> LOCF, стойностите след антихипертензивна животоспасяваща терапия са цензурирани.

\*p-стойност <0,0001

#### Комбинирано лечение

Емпаглифлозин като допълнение към метформин, сулфонилурейно производно, пиоглитазон  
Емпаглифлозин като добавка към метформин, метформин и сулфонилурейни производни или пиоглитазон със или без метформин, води до статистически значимо ( $p < 0.0001$ ) намаление на HbA1c и телесното тегло в сравнение с плацебо (Таблица 3). В допълнение той води до клинично значимо намаление на FPG, на систолното и на диастолното артериално налягане в сравнение с плацебо.

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

Таблица 3: Резултати за ефикасността на 24-седмичните плацебо-контролирани проучвания<sup>a</sup>

<b>Допълнение към лечение с метформин</b>			
	<b>Плацебо</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	7,90	7,94	7,86
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Пациенти (%), при които се постига HbA1c &lt;7% с изходен HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходна стойност (средна)	79,73	81,59	82,21
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>САН (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Изходна стойност (средна)	128,6	129,6	130,0
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (95% ДИ)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Допълнение към терапия с метформин и сулфонилурейни производни</b>			
	<b>Плацебо</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	8,15	8,07	8,10
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Пациенти (%), при които се постига HbA1c &lt;7% с изходен HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходна стойност (средна)	76,23	77,08	77,50
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>САН (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Изходна стойност (средна)	128,8	128,7	129,3

Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (95% ДИ)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Допълнение към терапия с пиоглитазон +/- метформин</b>			
	<b>Плацебо</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>НbA1c (%)</b>			
Изходна стойност (средна)	8,16	8,07	8,06
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Пациенти (%), при които се постига НbA1c &lt;7% с изходен НbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходна стойност (средна)	78,1	77,97	78,93
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (97,5% ДИ)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
<b>САН (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Изходна стойност (средна)	125,7	126,5	126
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> (95% ДИ)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

<sup>a</sup> Цялостна съвкупност за анализ (full analysis set - FAS), като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

<sup>1</sup> Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

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

<sup>3</sup> LOCF, стойностите след антихипертензивна спасителна терапия са цензурирани

\*p-стойност <0,0001

#### *В комбинация с метформин при пациенти без предходно лечение*

Проведено е едно проучване с факториален дизайн и продължителност от 24 седмици за оценка на ефикасността и безопасността на емпаглифлозин при пациенти без предходно лечение. Лечението с емпаглифлозин в комбинация с метформин (5 mg и 500 mg; 5 mg и 1000 mg; 12,5 mg и 500 mg, и 12,5 mg и 1000 mg приложени два пъти дневно) води до статистически значими подобрения на НbA1c (Таблица 4) и е довело до по-изразени намаления на FPG (в сравнение с отделните компоненти) и на телесната маса (в сравнение с метформин).

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

	Емпаглифлозин 10 mg <sup>b</sup>			Емпаглифлозин 25 mg <sup>b</sup>			Метформин <sup>c</sup>	
	+Мет 1000 mg <sup>c</sup>	+Мет 2000 mg <sup>c</sup>	Без Мет	+Мет 1000 mg <sup>c</sup>	+Мет 2000 mg <sup>c</sup>	Без Мет	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Изходни стойности (средна)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Промяна спрямо изходните стойности <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Сравнение спрямо емпа (95% ДИ) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Сравнение спрямо мет (95% ДИ) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Мет = метформин; емпа = емпаглифлозин

<sup>1</sup> средна, коригирана към изходна стойност

<sup>a</sup> Анализите са извършени върху цялостната съвкупност за анализ (full analysis set - FAS) чрез подхода на наблюдаваните случаи (observed cases - OC)

<sup>b</sup> Приложен в две поравно разделени дози на ден, когато се прилага с метформин

<sup>c</sup> Приложен в две разделени по равно дози на ден

\*p<0,0062 за HbA1c

*Емпаглифлозин при пациенти с неадекватен контрол с метформин и линаглиптин*

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



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

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

<sup>1</sup> Средна, коригирана към изходната стойност

<sup>2</sup> Не е правена оценка за статистическа значимост; не е част от поэтапната тестова процедура за вторичните крайни точки

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

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

<sup>5</sup> Пациентите, рандомизирани в групата на плацебо, са получавали плацебо плюс линаглиптин 5 mg на фона на метформин

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

\* p-стойност <0,0001

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

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

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

сравнение с глимепирид. Емпаглифлозин, приеман ежедневно е довел до статистически значимо понижение на телесното тегло, систолното и диастолното кръвно налягане и статистически значимо по-нисък дял на пациентите с хипогликемични събития, в сравнение с глимепирид (2,5% за емпаглифлозин, 24,2% за глимепирид,  $p < 0.0001$ ).

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

	Емпаглифлозин 25 mg	Глимепирид <sup>b</sup>
N	765	780
<b>НbA1c (%)</b>		
Изходна стойност (средна)	7,92	7,92
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Разлика спрямо глимепирид <sup>1</sup> (97,5% ДИ)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Пациенти (%), при които се постига НbA1c &lt;7% с изходен НbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>		
N	765	780
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Изходна стойност (средна)	82,52	83,03
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Разлика спрямо глимепирид <sup>1</sup> (97,5% ДИ)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>САН (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Изходна стойност (средна)	133,4	133,5
Промяна спрямо изходната стойност <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Разлика спрямо глимепирид <sup>1</sup> (97,5% ДИ)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Цялостна съвкупност за анализ (full analysis set - FAS), като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

<sup>b</sup> До 4 mg глимепирид

<sup>1</sup> Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

<sup>2</sup> LOCF, стойностите след антихипертензивна спасителна терапия са цензурирани.

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

\*\* р-стойност <0,0001

#### Добавка към лечение с инсулин

##### Емпаглифлозин като допълнение към инсулин с няколко приема на ден

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

Към седмица 18, емпаглифлозин води до статистически значимо подобрене на НbA1c в сравнение с плацебо (Таблица 7).

Към седмица 52 лечението с емпаглифлозин е довело до статистически значимо понижение на НbA1c и намаляване на количествата инсулин в сравнение с плацебо, както и до намаляване на FPG и телесното тегло.

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

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

<sup>1</sup> Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

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

\*p-стойност <0,0001

\*\* p-стойност = 0,0003

\*\*\* p-стойност = 0,0005

# p-стойност = 0,0040

*Емпаглифлозин като допълнение към базален инсулин*

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Цялостна съвкупност за анализ (full analysis set - FAS) - завършващи, като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

<sup>1</sup> средна, коригирана спрямо изходната стойност.

\*p-стойност <0,0001

\*\* p-стойност <0,025

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

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

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

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

<sup>a</sup> Цялостна съвкупност за анализ (full analysis set - FAS), като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди спасителна гликемична терапия.

<sup>1</sup> Средна, коригирана спрямо изходната стойност.

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

\* p<0,0001

#### Резултати по отношение на сърдечно-съдовата система

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

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

Емпаглифлозин превъзхожда плацебо по отношение на понижаване на комбинираната крайна точка за сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Ефектът от лечението е повлиян от значим спад на сърдечно-съдовата смъртност без значима промяна на нефаталния миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Спадът на сърдечно-съдовата смъртност е сравним за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg (Фигура 1) и потвърден от подобрената обща преживяемост (Таблица 10).

Ефикасността за предотвратяване на сърдечно-съдова смъртност не е категорично установена при пациенти, приемащи DPP-4 инхибитори или при чернокожи пациенти, тъй като участието на тези групи пациенти при проучването EMPA-REG OUTCOME е ограничено.

Таблица 10: Ефект от лечението по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и смъртността<sup>a</sup>

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

СС = сърдечно-съдов, МИ = миокарден инфаркт

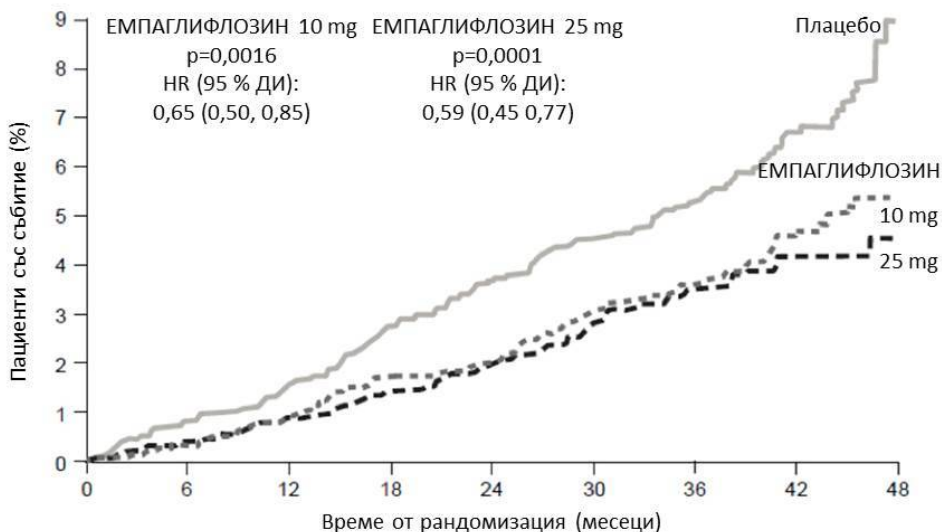
<sup>a</sup> Лекувана група (Treated set - TS), т.е. пациенти, които са получили поне една доза от проучвания медикамент

<sup>b</sup> Сборни данни за дози емпаглифлозин 10 mg и 25 mg

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

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

### Индивидуални дози Емпаглифлозин спрямо плацебо



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

### Плазмена глюкоза на гладно

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

### Глюкоза 2-часа след прием на храна

Лечението с емпаглифлозин като добавка към метформин или метформин и сулфониурейно производно е довело до клинично-значимо намаление на нивото на глюкозата 2 часа след прием на храна (глюкозен профил) при 24 седмици (добавка към метформин: плацебо +5,9 mg/dl, емпаглифлозин 10 mg: -46,0 mg/dl, емпаглифлозин 25 mg: -44,6 mg/dl, добавка към метформин и сулфониурейен препарат: плацебо -2,3 mg/dl, емпаглифлозин 10 mg: -35,7 mg/dl, емпаглифлозин 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Пациенти с висок изходен HbA1c >10%

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

### Телесно тегло

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

24 което е било запазено до седмица 52 (-0,16 kg за плацебо, -1,96 kg за емпаглифлозин 10 mg и -2,25 kg за емпаглифлозин 25 mg).

### Кръвно налягане

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

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

	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) към седмица 12<sup>1</sup></b>			
Изходна стойност (средна)	7,90	7,87	7,92
Промяна спрямо изходната стойност <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Разлика спрямо плацебо <sup>2</sup> (9,5% ДИ)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>САН за 24 часа към седмица 12<sup>3</sup></b>			
Изходна стойност (средна)	131,72	131,34	131,18
Промяна спрямо изходната стойност <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Разлика спрямо плацебо <sup>4</sup> (95% ДИ)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>ДАН за 24 часа към седмица 12<sup>3</sup></b>			
Изходна стойност (средна)	75,16	75,13	74,64
Промяна спрямо изходната стойност <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Разлика спрямо плацебо <sup>5</sup> (95% ДИ)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Цялостна съвкупност за анализ (full analysis set - FAS)

<sup>1</sup> LOCF, стойностите след прием на антидиабетна спасителна терапия са цензурирани

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

<sup>3</sup> LOCF, стойностите след прием на антидиабетна спасителна терапия или след промяна на антихипертензивната

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

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

\*p-стойност <0,0001

\*\* p-стойност <0,001

При един сборен анализ с предварително определени критерии на 4 плацебо-контролирани проучвания лечението с емпаглифлозин е довело до понижаване на систолното артериално налягане (емпаглифлозин 10 mg: -3,9 mmHg; емпаглифлозин 25 mg: -4,3 mmHg) в сравнение с



плацебо (-0,5 mmHg) и на диастолното артериално налягане (емпаглифлозин 10 mg: -1,8 mmHg; емпаглифлозин 25 mg: -2,0 mmHg) в сравнение с плацебо (-0,5 mmHg) към седмица 24, които са се запазили до седмица 52.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Jardiance в една или повече подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. Точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

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

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

На базата на популационния фармакокинетичен анализ е изчислено, че привидният терминален елиминационен полуживот на емпаглифлозин е 12,4 часа, а пероралният клирънс е 10,6 l/час. Интериндивидуалната и остатъчната вариабилност за пероралния клирънс на емпаглифлозин е съответно 39,1% и 35,8%. При приложение веднъж дневно стационарните плазмени концентрации на емпаглифлозин се достигат при петата доза. В съответствие с полуживота, се наблюдава до 22% кумулиране по отношение на плазмената AUC в стационарно състояние.

След приложение на перорален разтвор на [<sup>14</sup>C]-емпаглифлозин при здрави доброволци, приблизително 96% от свързаната с лекарството радиоактивност се елиминира с фекалиите (41%) или урината (54%). Преобладаващата част от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с фекалиите, е непроменено основно вещество и приблизително половината от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с урината, е непроменено основно лекарство.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) и пациенти с бъбречна недостатъчност/ крайна степен бъбречно заболяване (end stage renal disease - ESRD), AUC за емпаглифлозин се е повишила съответно с приблизително 18%, 20%, 66% и 48%, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на емпаглифлозин са били сходни при пациенти с умерено бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност/ESRD в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени концентрации на емпаглифлозин са били приблизително 20% по-високи при индивиди с леко и тежко бъбречно увреждане в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че пероралният клирънс на емпаглифлозин намалява със спадане на eGFR, което води до повишаване на експозицията на лекарството.

#### *Чернодробно увреждане*

При индивиди с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане по класификацията на Child-Pugh, AUC на емпаглифлозин се повишава съответно с приблизително 23%, 47% и 75% и C<sub>max</sub> с приблизително 4%, 23% и 48%, в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция.

#### *Индекс на телесната маса*

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

#### *Пол*

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

#### *Раса*

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

#### *Пациенти в старческа възраст*

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

#### *Педиатрична популация*

Не са провеждани проучвания за оценка на фармакокинетиката на емпаглифлозин при педиатрични пациенти.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

Емпаглифлозин не е генотоксичен.

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

Емпаглифлозин не повишава честотата на туморите при женски мишки при дози до 1000 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 62-пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Емпаглифлозин е индуцирал бъбречни тумори при мъжки мишки при доза 1000 mg/kg/ден, но не и при 300 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 11 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Механизмът на образуване на тези тумори зависи от естественото предразположение на мъжките мишки към патологични промени на бъбреците и метаболитни пътища, които нямат значение при хора. Приема се, че бъбречните тумори при мишки нямат отношение към хора.

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

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

При едно проучване на токсичността при млади индивиди върху плъхове, при приложение на емпаглифлозин от 21-ви постнатален ден до 90-ти постнатален ден, е била наблюдавана минимална до лека бъбречна тубулна и тазова дилатация при ювенилни плъхове само, в доза 100 mg/kg/ден, която е около 11 пъти максималната клинична доза от 25 mg. Тези находки са липсвали след период на възстановяване от 13 седмици без приложение на лекарство.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

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

#### Филмово покритие

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

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Jardiance 10 mg филмирани таблетки  
EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011  
EU/1/14/930/012  
EU/1/14/930/013  
EU/1/14/930/014  
EU/1/14/930/015  
EU/1/14/930/016  
EU/1/14/930/017  
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg филмирани таблетки

EU/1/14/930/001  
EU/1/14/930/002  
EU/1/14/930/003  
EU/1/14/930/004  
EU/1/14/930/005  
EU/1/14/930/006  
EU/1/14/930/007  
EU/1/14/930/008  
EU/1/14/930/009

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 май 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Гърция

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jardiance 10 mg филмирани таблетки  
Емпаглифлозин

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

Всяка таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jardiance 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Блистери (перфорирани)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jardiance 10 mg таблетки  
Емпаглифлозин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jardiance 25 mg филмирани таблетки  
Емпаглифлозин

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

Всяка таблетка съдържа 25 mg емпаглифлозин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза, вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jardiance 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Блистери (перфорирани)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Jardiance 25 mg таблетки  
Емпаглифлозин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Jardiance и за какво се използва

Jardiance съдържа активното вещество емпаглифлозин, което действа чрез блокиране на протеин в бъбреците, наречен натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2). SGLT2 предпазва от отделяне на глюкозата в урината, чрез абсорбиране на глюкозата в кръвообращението по време на филтрирането на кръвта през бъбреците. Чрез блокирането на този протеин, лекарството води до отделяне на глюкозата (кръвната захар), натрия (солта) и водата с урината. По този начин се намаляват прекалено високите, в резултат на захарния диабет тип 2, нива на кръвната захар.

- Jardiance се използва за лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти (на 18 години и по-възрастни), при които не се постига контрол само с диета и упражнения.
- Jardiance може да се използва без други лекарства при пациенти, които не могат да приемат метформин (друго лекарство за диабет).
- Jardiance може да се използва и с други лекарства за лечение на диабет. Това може да са лекарства, които се приемат през устата или се инжектират, като инсулин.

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

#### Какво представлява захарен диабет тип 2?

Захарният диабет тип 2 е заболяване, което се дължи на гените Ви и на начина Ви на живот. Ако страдате от захарен диабет тип 2, Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на глюкозата в кръвта Ви и Вашият организъм не може да използва собствения си инсулин ефективно. Това води до високи нива на глюкозата в кръвта Ви, които

могат да доведат до проблеми със здравето като сърдечни заболявания, бъбречни заболявания, слепота и лошо кръвообращение в крайниците.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jardiance**

### **Не приемайте Jardiance:**

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

### **Предупреждения и предпазни мерки**

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

- относно това, какво можете да направите, за да избегнете дехидратация
- ако имате захарен диабет тип 1. Този тип диабет обичайно започва в млада възраст и организмът Ви не синтезира инсулин.
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, болки в корема, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта, свържете се незабавно с лекар или се обърнете към най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – усложнение, което може да се развие при хора с диабет, поради повишени концентрации на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, рязко намаляване на дозата на инсулина, или повишени нужди от инсулин поради големи операции или тежко заболяване.
- ако имате тежки бъбречни проблеми – възможно е Вашият лекар да Ви каже да приемате друго лекарство.
- ако сте на 75 години или по-възрастни, повишеното отделяне на урина в резултат от лекарството може да засегне водно-електролитния баланс в организма Ви и да повиши риска от дехидратация. Възможните признаци са изброени в точка 4, „Възможни нежелани реакции“ в подточка „дехидратация“.
- ако сте на 85 години или по-възрастни, тъй като в този случай не трябва да започвате да приемате Jardiance.
- ако Ви се повръщате, имате разстройство или повишена температура, или ако не можете да се храните или пиете. Подобни състояния могат да доведат до дехидратация. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Jardiance, докато не се възстановите, за да се избегне загуба на прекалено много течности от организма.
- ако имате сериозна инфекция на бъбреците или пикочните пътища, с повишена температура. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Jardiance, докато не възстановите.

### **Грижи за краката**

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

### **Глюкоза в урината**

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

### **Деца и юноши**

Jardiance не се препоръчва за деца и юноши под 18 години, понеже не е проучван при тези пациенти.

### **Други лекарства и Jardiance**

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

Важно е да информирате Вашия лекар:

- ако приемате лекарство за отводняване (диуретик). Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Jardiance. Възможните признаци на прекомерна загуба на течности от организма са изброени в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.
- ако приемате други лекарства, които понижават кръвната захар като инсулин или сулфонилурейно производно. Възможно е Вашият лекар да иска да понижи дозата на тези лекарства, с цел да се избегне прекалено спадане на нивото на кръвната захар (хипогликемия).

### **Бременност и кърмене**

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

### **Шофиране и работа с машини**

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

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

### **Jardiance съдържа лактоза.**

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

## **3. Как да приемате Jardiance**

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

### **По колко да приемате**

- Начална доза Jardiance е една таблетка от 10 mg един път дневно. Вашият лекар ще реши дали да повиши дозата Ви до 25 mg един път дневно.
- Вашият лекар може да ограничи дозата Ви до 10 mg един път дневно, ако имате бъбречен проблем.
- Вашият лекар ще Ви предпише подходящото за Вас количество на активно вещество в дозова единица. Не променяйте дозата си, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

### **Прием на това лекарство**

- Гълтайте таблетката цяла с вода.
- Можете да приемате таблетката със или без храна.
- Можете да приемате таблетката по всяко време на деня. Постарайте се, обаче, всеки ден да я приемате по едно и също време. Това ще Ви помогне да се сещате да я приемате.

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

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

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Jardiance**

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

#### **Ако сте пропуснали да приемете Jardiance**

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

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

#### **Ако сте спрели приема на Jardiance**

Не спирайте приема на Jardiance преди да се консултирате с лекаря си. Възможно е Вашата кръвна захар да се повиши, когато спрете да приемате Jardiance.

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

#### **Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

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

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

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

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

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

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

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

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

**Инфекция на пикочните пътища, среща се често (могат да засегнат до 1 на 10 човека)**

Белезите на инфекция на пикочните пътища са:

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

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

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

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

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

**Други нежелани реакции по време на приема на Jardiance:**

Чести

- бактериална инфекция на гениталиите (млечница)
- отделяне на повече от обичайното количество урина или по-чести позиви за уриниране
- сърбеж
- жажда
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в нивата на мастите (холестерол) в кръвта Ви

Нечести

- напрежение или болка при изпразване на пикочния мехур
- кръвните тестове е възможно да покажат промени, свързани с бъбречната функция (креатинин или урея)
- кръвните тестове е възможно да покажат повишение на количеството на червените кръвни клетки (хематокрита) в кръвта Ви

**Съобщаване на нежелани реакции**

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

## 5. Как да съхранявате Jardiance

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

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

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

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Jardiance

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

### Как изглежда Jardiance и какво съдържа опаковката

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

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата държава.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Κοροπι Αττικής, 19400  
Γърция

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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



**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## Научни заключения

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2) се използват заедно с диета и упражнения при пациенти с диабет тип 2, самостоятелно или в комбинация с други лекарства за диабет.

През март 2016 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) на канаглифлозин информира ЕМА за приблизително двукратно увеличение на броя на ампутиациите в долни крайници при лекувани с канаглифлозин пациенти в сравнение с плацебо в спонсорираното от ПРУ изпитване CANVAS за сърдечносъдови (СС) събития, което се провежда понастоящем. В допълнение, анализът на провежданото понастоящем бъбречно изпитване CANVAS-R с популация, подобна на тази в CANVAS, показва числен дисбаланс по отношение на събитията, свързани с ампутация.

В допълнение към информацията, получена от ЕМА, Независимият комитет за мониторинг на данните (IDMC) за изпитванията CANVAS и CANVAS-R, който има достъп до всички нескрити данни за последствията от СС събития и безопасността, препоръчва изпитването да продължи, да се предприемат мерки за минимизиране на този потенциален риск и участниците да бъдат информирани в достатъчна степен за този риск.

На 15 април 2016 г. Европейската комисия (ЕК) стартира процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004; от Комитета за оценка на риска беше поискано при проследяването на лекарствената безопасност (PRAC) да оцени влиянието на съдържащите канаглифлозин лекарствени продукти върху съотношението полза — риск, да оцени дали това е класов въпрос и до 31 март 2017 г. да издаде препоръка за това дали съответните разрешения за употреба трябва да се продължат, изменят, отложат или отменят, и дали са необходими временни мерки за гарантиране на безопасната и ефективна употреба на тези лекарствени продукти.

На 2 май 2016 г. е изпратено директно съобщение до медицинските специалисти (ДНСР), за да ги информира, че в едно клинично проучване с канаглифлозин се наблюдават два пъти повече случаи на ампутация в долните крайници (главно на палеца на крака). Освен това се акцентира върху необходимостта пациентите да бъдат посъветвани, че е важно да полагат рутинна превантивна грижа за краката. В съобщението се препоръчва също медицинските специалисти да обмислят прекратяване на лечението при пациенти, които развиват събития, предхождащи ампутация.

Освен това PRAC счита, че класовият ефект не може да бъде изключен, защото всички SGLT2 инхибитори споделят един и същ механизъм на действие, не е известен потенциалният механизъм, който води до увеличен риск от ампутация, и към момента не може да се определи основната причина, която е специфична само за съдържащите канаглифлозин продукти. В резултат на това на 6 юли 2016 г. ЕК поиска удължаване на настоящата процедура, което да включи всички одобрени продукти от класа на SGLT2 инхибиторите.

### Общо резюме на научната оценка на PRAC

След като разгледа всички налични данни PRAC изразява становището, че нарастващите данни за ампутации в проучванията CANVAS и CANVAS-R потвърждават увеличаване на риска от ампутация за канаглифлозин; малко вероятно е разликата в риска от ампутация при канаглифлозин в сравнение с плацебо да е случайна находка. PRAC счита също, че данните от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение за събития на ампутация за лекарствени продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или не са налични в същата степен, в каквата са за съдържащите канаглифлозин лекарства, или са налице известни ограничения при събирането на данните.

PRAC изразява и становището, че понастоящем не е възможно да се определи основната причина за наблюдаваните диспропорции в риска от ампутация, която би била присъща само за

съдържащите канаглифлозин лекарства, а не за другите продукти от този клас. Всички членове на класа споделят един и същ механизъм на действие и няма потвърден основен механизъм, който е специфичен за канаглифлозин. Поради тази причина все още не е ясен механизъмът на действие, който би позволил да се разбере кои пациенти са с риск.

PRAC отбелязва, че увеличеният риск от ампутация засега е очевиден само за канаглифлозин, но понастоящем все още се провежда едно голямо изпитване с дапаглифлозин за последствия от сърдечносъдови събития (DECLARE) и в рамките на приключеното голямо изпитване, проведено с емпаглифлозин, за последствия от сърдечносъдови събития (EPMA-REG) не са получени данни за системни събития на ампутация. Следователно понастоящем не е възможно да се определи дали увеличеният риск от ампутация е класов ефект, или не.

Поради това, предвид всички представени данни с оглед на гореизложеното, PRAC заключи, че съотношението полза — риск на изброените по-горе продукти остава положително, но счита, че промените в продуктовата информация на всички одобрени SGLT2 инхибитори с добавяне на информация за риска от ампутации в долните крайници, както и отразяването на допълнителни дейности за лекарствената безопасност в ПУП, са оправдани. Планира се изпитванията CANVAS и CANVAS-R и изпитванията CREDENCE и DECLARE да приключат съответно през 2017 и 2020 година. Окончателният анализ на тези изпитвания след разкриването на данните им ще предостави допълнителна информация за ползата/риска на SGLT2 инхибиторите и в частност за риска от ампутации в долните крайници.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

PRAC взе предвид процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за продуктите, изброени в Приложение А;

- PRAC направи преглед на всички данни, представени от притежателите на разрешение за употреба по отношение на риска от ампутация в долните крайници при пациенти, лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2) за захарен диабет тип 2;
- PRAC счита, че наличните данни за ампутации в проучванията CANVAS и CANVAS-R потвърждават, че лечението с канаглифлозин може да допринесе за увеличен риск от ампутация в долните крайници, главно на палеца на крака;
- PRAC изразява също становището, че механизъмът на действие, позволяващ да се разбере кои пациенти са с риск, все още не е ясен;
- PRAC изразява становището, че понастоящем не е възможно да се определи основната причина за наблюдаваните диспропорции в риска от ампутация, която би била присъща само за съдържащите канаглифлозин лекарства, а не за другите продукти от този клас;
- PRAC отбелязва, че данните от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение за събития на ампутация за лекарствени продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или не са налични в същата степен, в каквата са за съдържащите канаглифлозин лекарства, или са налице известни ограничения при събирането на данните;
- Поради това PRAC счита, че рискът може да представлява възможен ефект на класа;
- Тъй като не могат да се определят специфични рискови фактори освен общите рискови фактори за ампутация, които вероятно допринасят за събитията, PRAC препоръчва пациентите да бъдат посъветвани да полагат рутинна превантивна грижа за краката и да поддържат адекватна хидратация като общ съвет за предотвратяване на ампутация;

- Поради това PRAC изразява становището, че рискът от ампутация в долните крайници трябва да бъде включен в продуктовата информация за всички продукти, изброени в Приложение А, под формата на предупреждение, което насочва вниманието на медицинските специалисти и пациентите към значението на рутинната превантивна грижа за краката. Предупреждението за канаглифлозин трябва също да включва информацията, че при пациенти, които развиват предхождащи ампутация събития, трябва да се обмисли прекратяване на лечението. Ампутациите в долните крайници (главно на палеца на крака) също трябва да бъдат включени като нежелана лекарствена реакция за канаглифлозин в продуктовата информация;
- PRAC счита също, че трябва да бъде събрана допълнителна информация за събития на ампутация чрез формуляри на доклад за случай (CRF) за клинични проучвания, проследяващи въпросници за постмаркетингови случаи, използване на общите списъци на MedDRA за предпочитан термин (ПТ) за предшестващи ампутация събития и съответните мета-анализи на големи изпитвания, в това число изпитвания за последствията от сърдечносъдови събития. Всички ПУР трябва да се актуализират съответно чрез представяне на подходящо изменение не по-късно от един месец след решението на Европейската комисия;

В резултат PRAC заключава, че съотношението полза — риск за съдържащите SGLT2 инхибитор продукти, посочени в Приложение А, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените изменения и в ПУР се отразят допълнителни действия, свързани с лекарствената безопасност.

Поради това PRAC счита, че изменението на условията на разрешенията за употреба на горепосочените лекарствените продукти, изброени в Приложение А, за които в Приложение III от препоръката на PRAC са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката, е оправдано.

### **Становище на CHMP**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

### **Общо заключение**

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза — риск на Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebyumect, Jardiance и Synjardy остава благоприятно при условията на измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Следователно CHMP препоръчва изменение в условията на разрешенията за употреба на Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebyumect, Jardiance и Synjardy.