

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

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

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Jardiance on näidustatud ravile ebapiisavalt alluva 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- monoteraapiana, kui metformiin ei sobi talumatuse tõttu;
- lisaks teistele diabeediravimitele.

Olemasolevaid uuringuandmeid kombinatsioonide ning toimete kohta vere glükoosisalduse kontrollile ja kardiovaskulaarsetele toimetele ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

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

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

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

Maksapuudulikkus

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

Eakad

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

Lapsed

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

Diabeetiline ketoatsidoos

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

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

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

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

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

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

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

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

Neerupuudulikkus

Ravi Jardiance'iga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m² või kelle CrCl on alla 60 ml/min. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini ja kelle eGFR on püsivalt alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on <60 ml/min, tuleb empaglifloosiini annust kohandada tasemeni või hoida tasemel 10 mg üks kord ööpäevas. Ravi empaglifloosiiniga tuleb katkestada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² või kui CrCl on püsivalt alla 45 ml/min. Empaglifloosiini ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsiravil patsientidel, sest eeldatavalt ei ole ravim nendel patsientidel efektiivne (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni jälgimine

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

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

Maksakahjustus

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

Hematokriti suurenemine

Empaglifloosiinravi korral täheldati hematokriti suurenemist (vt lõik 4.8).

Eakad

Empaglifloosiini toimel glükoosi eritamine uriini on seotud osmootse diureesiga, mis võib mõjutada organismi hüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu languse suuremat riski. Selles vanuserühmas esines empaglifloosiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes rohkem vere mahu langusega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb koosmanustamisel ravimite, mis võivad põhjustada ringleva veremahu langust (nt diureetikumid, AKE inhibiitorid) pöörata erilist tähelepanu manustatavale vedeliku hulgale. Ravikogemus 85-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud. Selles patsiendirühmas ei ole empaglifloosiiniga ravi alustamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Ringleva vere mahu vähenemise risk

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

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

Kuseteede infektsioonid

18...24 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimedate uuringute kokkuvõttes oli kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus empaglifloosiini 25 mg annust kasutataval patsientidel platseeborühmaga võrreldes sarnane ja empaglifloosiini 10 mg annust kasutataval patsientidel kõrgem (vt lõik 4.8). Komplitseeritud kuseteedeinfektsioone (sh kuseteede tõsised infektsioonid, püelonefriit või urosepsis) esines empaglifloosiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sama sageli. Komplitseeritud kuseteedeinfektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda empaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

Alajäsemete amputatsioonid

Käimasolevates pikaajalistes kliinilistes uuringutes ühe teise SGLT2 inhibiitoriga on täheldatud alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide sagenemist. Ei ole teada, kas tegemist on ravimrühmale omase toimega. Nagu kõiki suhkurtõvega patsiente, on ka empaglifloosiini võtvaid patsiente oluline nõustada ennetava jalahoolduse osas.

Südamepuudulikkus

Kogemus New York Heart Associationi (NYHA) järgi I–II staadiumina klassifitseeritud südamepuudulikkusega patsientidel on piiratud; kliinilistes uuringutes NYHA III–IV staadiumiga patsientidel empaglifloosiini kasutamise kogemus puudub. Uuringus EMPA-REG-OUTCOME osalenud patsientidest 10,1%-l esines uuringu alguses südamepuudulikkus. Kardiovaskulaarsetest tüsistustest tingitud surmajuhtumite harvenemine neil patsientidel oli kooskõlas üldise uuringupopulatsiooni andmetega.

Uriiniproovide analüüsimine

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

Laktoos

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

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

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

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

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toimed empaglifloosiinile

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

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

UGT indutseerimise toimet empaglifloosiinile ei ole uuritud. Efektiivsuse vähenemise riski tõttu tuleb vältida teadaolevalt UGT ensüüme indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist. Koostoimeuuring gemfibrosiiliga, mis on transporterite OAT3 ja OATP1B1/1B3 *in vitro* inhibiitor, näitas koosmanustamise järgset empaglifloosiini C_{max} suurenemist 15% ja AUC suurenemist 59% võrra. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

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

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

Koostoimeuuringud annavad alust arvata, et metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, varfariini, verapamiili, ramipriili, simvastatiini, torasemiidi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta empaglifloosiini farmakokineetikat.

Empaglifloosiini toime teistele ravimitele

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

Empaglifloosiin ei inhibeeri terapeutiliste annuste juures P-gp-d. *In vitro* uuringute põhjal peetakse koostoimete teket empaglifloosiini ja P-gp substraadiks olevate ravimite vahel vähetõenäoliseks. Samaaegne manustamine P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini AUC väärtust 6% ja C_{\max} väärtust 14%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Empaglifloosiini kliinilistes ohutusuuringutes osales kokku 15 582 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest 10 004 patsiendile manustati empaglifloosiini kas ainsa ravimina või kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea, pioglitasoni, DPP-4 inhibiitori või insuliiniga.

Kuues 18 kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringus osales 3534 patsienti, kellest 1183 said ravi platseeboga ja 2351 empaglifloosiiniga. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus empaglifloosiiniga ravitud patsientidel oli sarnane platseebot saanud patsientidega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime empaglifloosiini kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga oli hüpotglükeemia (vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

Tabel 1. Platseebokrolliga uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid ^a Kuseteede infektsioonid ^a		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüoglükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) ^a	Janu		Diabeetiline ketoatsidoos ^{*, b}
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kihelus (üldine)		
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Mahukahanemine ^a	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Sagenenud urineerimine ^a	Düsuuria	
<i>Uuringud</i>		Lipiidide sisalduse tõus seerumis ^c	Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ^a Hematokriti suurenemine ^d	

^a Lisateavet vt alljärgnevatest alalõikudest.

^b Andmed pärinevad turuletulekujärgetest kogemustest.

^c Keskmised protsentuaalsed tõusud võrreldes ravieelsete näitajatega empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg vs. platseebo kasutamisel olid üldkolesterooli puhul vastavalt 4,9% ja 5,7% vs. 3,5%; HDL-kolesterooli puhul 3,3% ja 3,6% vs. 0,4%; LDL-kolesterooli puhul 9,5% ja 10,0% vs. 7,5%; ning triglütseriidide puhul 9,2% ja 9,9% vs. 10,5%.

^d Keskmised muutused hematokriti väärtustes võrreldes ravieelsete näitajatega olid empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuste puhul vastavalt 3,4% ja 3,6% vs. 0,1% platseeborühmas. Uuringus EMPA-REG-OUTCOME taandusid hematokriti väärtused pärast ravi lõpetamisele järgnenud 30-päevase järelkontrolliperioodi lõppu ravieelsete näitajate suunas.

* Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüoglükeemia

Hüoglükeemia esinemissagedus sõltus vastavates uuringutes kasutatud foonravist ja oli empaglifloosiini ja platseebo korral sarnane monoterapia rühmades, lisatuna metformiinile, lisatuna pioglitazonile koos metformiiniga või ilma, lisatuna linagliptiinile ja metformiinile, standardravi täiendusena ning empaglifloosiini kombineerimisel metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel võrreldes empaglifloosiini ja metformiini monoterapiat saanud patsientidega. Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosiini kasutati lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale (empaglifloosiin 10 mg: 16,1%, empaglifloosiin 25 mg: 11,5%, platseebo: 8,4%), lisaks basaalinuliinile koos metformiiniga või ilma metformiiniga ja koos sulfonüüluureaga või ilma sulfonüüluureata (empaglifloosiin 10 mg: 19,5%, empaglifloosiin 25 mg: 28,4%, platseebo: 20,6% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg: 36,1% ja 25 mg: 36,1%, platseebo: 35,3% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul) ja lisaks MDI insuliinile koos metformiiniga või ilma metformiiniga (empaglifloosiin 10 mg: 39,8%, empaglifloosiin 25 mg: 41,3%, platseebo: 37,2% esimese 18 ravinädala

jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosin 10 mg: 51,1%, empaglifloosin 25 mg: 57,7%, platseebo: 58% kogu 52-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Raske hüpoglükeemia (juhud, mille puhul on vajalik kõrvalabi)

Empaglifloosiini kasutamisel ei täheldatud raske hüpoglükeemia sagenemist platseeboga võrreldes, kui ravimit kasutati monoterapiiana, täiendava ravimina lisaks metformiinile, lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale või lisaks pioglitazonile koos metformiiniga või ilma, lisatuna linagliptiinile ja metformiinile, standardravi täiendusena ning empaglifloosiini kombineerimisel metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel võrreldes empaglifloosiini ja metformiini monoterapiat saanud patsientidega. Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks basaalsuliinile kas koos metformiiniga või ilma metformiinita ja kas koos sulfonüüluureaga või ilma sulfonüüluureata (empaglifloosin 10 mg: 0%, empaglifloosin 25 mg: 1,3%, platseebo: 0% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliini ei olnud võimalik kohandada; empaglifloosin 10 mg: 0%, empaglifloosin 25 mg: 1,3%, platseebo 0% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul) ja lisaks MDI insuliinile koos metformiiniga või ilma metformiinita (empaglifloosin 10 mg: 1,6%, empaglifloosin 25 mg: 0,5%, platseebo: 1,6% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta ja kogu 52-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid

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

Sagenenud urineerimine

Sagenenud urineerimist (sh eelnevalt määratletud kriteeriume nagu sage urineerimine, liigne urineerimine ja öine urineerimine) kirjeldati empaglifloosiiniga ravitud patsientidel sagedamini (empaglifloosin 10 mg: 3,5%, empaglifloosin 25 mg: 3,3%) kui platseebot saanud patsientidel (1,4%). Sagenenud urineerimine oli enamasti kerge või mõõduka raskusega. Teatatud öise urineerimise esinemissagedus oli platseeborühmas ja empaglifloosiinirühmas sarnane (<1%).

Kuseteede infektsioon

Kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus oli platseeborühmaga võrreldes sarnane empaglifloosiini 25 mg annust kasutanud patsientidel (7,0% ja 7,2%) ja kõrgem empaglifloosiini 10 mg annust kasutanud patsientidel (8,8%). Sarnaselt platseeborühmaga kirjeldati kuseteede infektsioone sagedamini neil empaglifloosiini saanud patsientidel, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad kuseteede infektsioonid. Kuseteede infektsiooni raskus (kerge, mõõdukas, raske) oli empaglifloosiini ja platseebot saanud patsientidel sarnane. Kuseteede infektsioone kirjeldati platseeboga võrreldes sagedamini empaglifloosiiniga ravitud naistel. Meestel erinevus puudus.

Ringleva vere mahu kahanemine

Ringleva vere mahu kahanemise (sh eelnevalt määratletud kriteeriumid nagu (ambulatoorselt mõõdetud) vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus, dehüdratsioon, hüpotensioon, hüpovoleemia, ortostaatiline hüpotensioon ja sünkoop) üldine esinemissagedus oli empaglifloosiiniga ravitud patsientidel (empaglifloosin 10 mg: 0,6%, empaglifloosin 25 mg: 0,4%) ja platseebot saanud patsientidel (0,3%) sarnane. Ringleva vere mahu kahanemise esinemissagedus oli platseeborühmaga (2,1%) võrreldes suurem empaglifloosiini 10 mg (2,3%) või empaglifloosiini 25 mg (4,3%) saanud 75-aastastel ja vanematel patsientidel.

Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine

Patsientide arv, kellel esines vere kreatiniinisalduse suurenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, oli empaglifloosiini ja platseebo rühmades sarnane (vere kreatiniinisalduse suurenemine: empaglifloosin 10 mg rühmas 0,6%; empaglifloosin 25 mg rühmas 0,1%; platseeborühmas 0,5%; glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine: empaglifloosin 10 mg rühmas 0,1%; empaglifloosin 25 mg rühmas 0%; platseeborühmas 0,3%).

Kreatiniinisalduse esialgne suurenemine ja hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse esialgne vähenemine patsientidel, keda raviti empaglifloosiniga, olid pideva ravi puhul üldiselt mööduvad või taandusid ravi lõpetamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Empaglifloosin parandab 2. tüüpi suhkurtõve korral glükeemilist kontrolli, vähendades glükoosi tagasiimendumist neerudes. Selle glükureetilise mehhanismiga neerude kaudu eritatava glükoosi hulk sõltub vere glükoosisaldusest ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusest (GFR). SGLT2 inhibeerimine 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel põhjustab liigse glükoosi eritumist uriini. Peale selle suureneb empaglifloosinravi alustamisel naatriumi eritus, mis põhjustab osmootset diureesi ja intravaskulaarse veremahu langust.

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

Empaglifloosin parandab nii paastu- kui ka söögijärgset plasma glükoosisaldust. Empaglifloosiini toime ei sõltu beetarakkude funktsioonist ega insuliini sekretsioonist ning see tähendab madalat hüpoglükeemiariski. Empaglifloosiiniga täheldati beetarakkude töö surrogaatmarkerite, sealhulgas homeostaasi hindamismudeli β (HOMA- β ; *Homeostasis Model Assessment* β) paranemist. Peale selle põhjustab glükoosi eritumine uriiniga kalorikaotust, millega kaasneb keha rasvasisalduse vähenemine ja kehakaalu vähenemine. Empaglifloosiinist tingitud glükosuuriaga kaasneb diurees, mis võib anda püsiva mõõduka vererõhulanguse. Empaglifloosiini kasutamisel täheldatud glükosuuria, natriurees ja osmootne diurees võivad osaleda kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate paranemises.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nii glükoosisalduse kontrolli parandamine kui ka kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamine moodustavad olulise osa 2. tüüpi suhkurtõve ravist.

Glükeemilist efektiivsust ja kardiovaskulaarseid tulemusnäitajaid hinnati kokku 12 topeltpimedas platseebo ja toimiva ravimiga kontrollitud kliinilises uuringus ravitud 14 663 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, kellest 9295 said empaglifloosiini (empaglifloosin 10 mg: 4165 patsienti; empaglifloosin 25 mg: 5130 patsienti). Viies uuringus oli ravikestus 24 nädalat, kuid nii nende uuringute jätkuosades kui ka teistes uuringutes raviti patsiente empaglifloosiiniga kuni 102 nädalat.

Empaglifloosiini monoterapia ja kombineeritud ravi metformiini, pioglitasoni, sulfonüüluurea, DDP-4 inhibiitorite või insuliiniga kutsus esile kliiniliselt olulise HbA1c, paastu plasma glükoosisalduse (FPG, *fasting plasma glucose*), kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtuste paranemise. Empaglifloosiini 25 mg annuse manustamisel saavutati suuremal hulgal patsientidest HbA1c sihtväärtus (alla 7%) ja erakorralisi vahendeid vere glükoosisalduse alandamiseks oli vaja väiksemal hulgal patsientidel võrreldes empaglifloosiini 10 mg annuse ja platseeboga. Algtaseme suurema HbA1c väärtusega kaasnes suurem HbA1c langus. Peale selle vähendas standardravile lisatud empaglifloosin 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel kardiovaskulaarset suremust.

Monoterapia

Empaglifloosiini monoterapia efektiivsust ja ohutust hinnati 24-nädalases topeltpimedas platseebo ja toimiva ravimiga kontrollitud uuringus seni ravi mitte saanud patsientidel. Empaglifloosiinraviga saavutati statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 2) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine.

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

Selle uuringu topeltpimedas platseebokontrolliga jätkuosas püsisid HbA1c, kehakaalu ja vererõhu langused 76. nädalani.

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

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

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ 95% CI

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

* p-väärtus <0,0001

Kombinatsioonravi

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

Uuringu topeltplimedes platseebokontrolliga jätkuosal püsisid HbA1c, kehakaalu ja vererõhu langused 76. nädalani.

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

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

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

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist.

* p-väärtus <0,0001

Kombinatsioonis metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel

Varem ravi mittesaanud patsientidel viidi empaglifloosiini efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks läbi faktoriaalse ülesehitusega 24-nädalat kestnud uuring. Ravi empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooniga (annustes 5 mg ja 500 mg; 5 mg ja 1000 mg; 12,5 mg ja 500 mg ning 12,5 mg ja 1000 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) andis tulemuseks HbA1c statistiliselt olulise paranemise (tabel 4) ning viis suurema FPG vähenemise (võrreldes monoteeraapiatega) ning kehakaalu languseni (võrreldes metformiiniga).

Tabel 4. Efektiivsusnäitajad 24. nädalal; empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni ning individuaalsete koostisosade võrdlus^a

	Empaglifloosiin 10 mg ^b			Empaglifloosiin 25 mg ^b			Metformiin	
	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	metfor- miinita	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	metfor- miinita	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Algväärtus (keskmine)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Muutus algväärtusest ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
<i>Vs. empa</i> (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
<i>Vs. met</i> (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformiin; empa = empaglifloosiin

¹ Keskmine kohandatud algväärtusele

^a Analüüsid teostati täisanalüüsiandmestikul (FAS); analüüsimisel lähtuti täheldatud juhtudest

^b Metformiiniga samaaegsel manustamisel anti kahes võrdseteks osadeks jaotatud annuses ööpäevas

^c Anti kahes võrdseteks osadeks jaotatud annuses ööpäevas

* HbA1c $p \leq 0,0062$

Empaglifloosiin patsientidel, kelle haigus ei allunud piisavalt metformiin- ja linagliptiinravile

Patsientidel, kelle haigus ei allunud metformiini ja linagliptiini 5 mg annuse kasutamisel piisavalt ravile, andis ravi nii 10 mg kui 25 mg empaglifloosiini annusega tulemuseks statistiliselt olulise ($p < 0,0001$) languse nii HbA1c sisalduses kui kehakaalus (tabel 5) platseeboga võrreldes. Lisaks vähenes ka FPG ning süstoolne ja diastoolne vererõhk platseeboga võrreldes kliiniliselt olulisel määral.

Tabel 5. 24-nädalase platseebokontrolliga uuringu efektiivsusnäitajad patsientidel, kelle haigus ei allunud metformiini ja linagliptiini 5 mg annuse kasutamisel piisavalt ravile

Kasutamine täiendava ravimina lisaks metformiinile ja 5 mg linagliptiinile			
	Platseebo⁵	Empaglifloosin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Algväärtus (keskmine)	7,96	7,97	7,97
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,14	-0,65	-0,56
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
HbA1c ≥7% algväärtuselt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²			
N	106	109	110
Kehakaal (kg)³			
Algväärtus (keskmine)	82,3	88,4	84,4
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Süstoolne vererõhk (mmHg)⁴			
Algväärtus (keskmine)	130,1	130,4	131,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² Statistilist olulisust ei ole hinnatud; ei kuulu teiste tulemusnäitajate järjestikuste analüüsimisprotseduuride hulka

³ FAS-i (OC) MMRM mudel hõlmas ravieelset HbA1c-d, ravieelset eGFR-i (MDRD), geograafilist piirkonda, visiiti, ravi ning visiiditi ravi interaktsiooni. Kehakaaluks märgiti ravieelsed näitajad.

⁴ MMRM mudelis olid SBP ja ravieelne HbA1c lineaarsed ühismuutujad ning ravieelne eGFR, geografiline piirkond, visiit ning visiiditi ravi interaktsioon fikseeritud näitajad.

⁵ Platseeborühma randomiseeritud patsiendid said platseebot ja lisaks sellele linagliptiini annuses 5 mg koos metformiini taustaraviga

⁶ Empaglifloosiini 10 mg või 25 mg rühma randomiseeritud patsiendid said empaglifloosiini annuses 10 mg või 25 mg ja linagliptiini annuses 5 mg koos metformiini taustaraviga

* p-väärtus < 0,0001

Patsientide eelmääratletud alarühmas, kus uuritavate HbA1c algväärtus oli 8,5% või rohkem, oli HbA1c muutus võrreldes algväärtusega empaglifloosiini 10 mg või 25 mg annuse 24-nädalasel kasutamisel platseeboga võrreldes -1,3% (p < 0,0001).

24 kuu andmed, kui metformiinile lisati empaglifloosiini, võrreldes glimepiriidiga

Uuringus, milles võrreldi empaglifloosiini 25 mg annuse ja glimepiriidi (kuni 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel ainult metformiiniga ei olnud saavutatud küllaldast vere glükoosisalduse kontrolli, saadi üks korda ööpäevas kasutatud empaglifloosinraviga glimepiriidiga võrreldes suurem HbA1c vähenemine (tabel 6) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine. Kord ööpäevas manustatava empaglifloosiiniga saadi statistiliselt oluline kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine, hüpotglükeemiat esines glimepiriidiga võrreldes statistiliselt oluliselt väiksemal osal patsientidest (2,5% empaglifloosiini ja 24,2% glimepiriidi rühmas, p<0,0001).

Tabel 6. 104. nädala efektiivsustulemused toimiva ravimiga kontrollitud uuringus, milles omavahel võrreldi empaglifloosiini ja glimepiriidi kasutamist täiendava ravina lisaks metformiinile.^a

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

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

^b Kuni 4 mg glimepiriidi

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist

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

** p-väärtus <0,0001

Täiendava ravimina lisaks insuliinile

Empaglifloosin täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile

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

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

Tabel 7. Efektiivsustulemused 18. ja 52. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks insuliini mitmekordsele manustamisele ööpäevas koos metformiiniga või ilma.

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

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

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus = 0,0003

*** p-väärtus = 0,0005

p-väärtus = 0,0040

Empaglifloosiin lisaks baasinsuliinile

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

18. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine (tabel 8).
 78. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine ja insuliiniannuse vähenemine võrreldes platseeboga. Lisaks alanesid empaglifloosiiniga FPG, kehakaal ja vererõhk.

Tabel 8. Efektiivsustulemused 18. ja 78. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks baasinsuliinile koos metformiiniga või sulfonüüluureaga või ilma metformiini või sulfonüüluureata.^a

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

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus <0,025

Neerupuudulikkusega patsiendid, platseebokontrolliga andmed 52. nädalal

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

Empaglifloosiinraviga saavutati 24. nädalal platseeboga võrreldes HbA1c statistiliselt oluline vähenemine (tabel 9) ja FPG kliiniliselt tähenduslik paranemine. HbA1c, kehakaalu ja vererõhu näitajate paranemine püsis 52. nädalani.

Tabel 9. 24. nädala tulemused empaglifloosiini kasutamise kohta neerupuudulikkusega 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel platseebokontrollitud uuringus.^a

	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg	Empaglifloosiin 25 mg	Platseebo	Empaglifloosiin 25 mg
	eGFR ≥60 kuni <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥30 kuni <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Algväärtus (keskmine)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Kehakaal (kg)²					
Algväärtus (keskmine)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
Süstoolne vererõhk (mmHg)²					
Algväärtus (keskmine)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

* p<0,0001

Kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus EMPA-REG-OUTCOME võrreldi 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel standardravile lisatud empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuseid (koondandmed) platseeboga. Kokku raviti 7020 patsienti (empaglifloosiin 10 mg: 2345; empaglifloosiin 25 mg: 2342; platseebo: 2333), keda jälgiti keskmiselt 3,1 aasta jooksul. Keskmine vanus oli 63 aastat, keskmine HbA1c oli 8,1% ja 71,5% patsientidest olid meessoost. Uuringu alguses kasutas 74% patsientidest metformiini, 48% insuliini ja 43% sulfonüüluureat. Ligikaudu pooltel patsientidest (52,2%) oli eGFR 60...90 ml/min/1,73 m²; 17,8%-l patsientidest 45...60 ml/min/1,73 m² ja 7,7%-l patsientidest 30...45 ml/min/1,73 m².

12. nädalal täheldati HbA1c kohandatud keskmise (SH) paranemist võrreldes ravielsete näitajatega platseeborühmas 0,11% (0,02) ning empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,65% (0,02) ja 0,71% (0,02). Pärast esimest 12 ravinädalat optimeerus glükoosisalduse kontroll sõltumatult uuringuravist. Seetõttu oli 94. nädalaks toime nõrgenenud ning HbA1c kohandatud keskmise (SH) paranemine oli platseeborühmas 0,08% (0,02) ning empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,50% (0,02) ja 0,55% (0,02).

Empaglifloosiin oli tõhusam kui platseebo kardiovaskulaarsest suremusest, mittefataalsest müokardiinfarktist või mittefataalsest insuldist koosneva esmase liittulemusnäitaja vähendamisel. Selle liittulemusnäitaja vähenemine saavutati peamiselt kardiovaskulaarsete surmajuhtumite olulise vähenemise arvel, samas kui puudus oluline muutus mittefataalsete müokardiinfarktide ja mittefataalsete insultide arvus. Kardiovaskulaarsete surmade vähenemine oli empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades võrdne (joonis 1) ning seda kinnitas üldise elulemuse paranemine (tabel 10).

DPP-4 inhibiitorite kasutajatel ja mustanahalistel patsientidel ei ole kardiovaskulaarse suremuse ennetamise efektiivsus paikapidavalt tõestatud, kuna nende rühmade esindatus EMPA-REG-OUTCOME uuringus oli piiratud.

Tabel 10. Ravitoime esmase liittulemusnäitaja, selle komponentide ja suremuse põhjal^a

	Platseebo	Empaglifloosiin^b
N	2333	4687
Aeg esimese kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldini N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
Paremuse p-väärtus		0,0382
Kardiovaskulaarsete surmade arv (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-väärtus		< 0,0001
Mittefataalsete müokardiinfarktide arv (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-väärtus		0,2189
Mittefataalsete insultide arv (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		1,24 (0,92; 1,67)
p-väärtus		0,1638
Kõikide surmajuhtumite arv (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		0,68 (0,57; 0,82)
p-väärtus		< 0,0001
Mittekardiovaskulaarsete surmade arv (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		0,84 (0,60; 1,16)

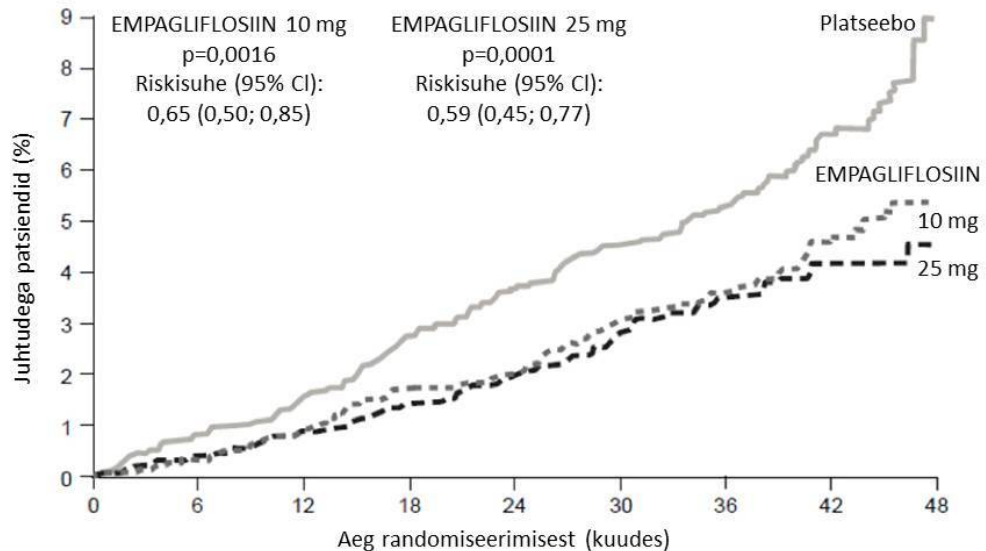
^a Ravirühm, st patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit

^b Empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annused kokku

* Kuna uuringuandmed kaasati vaheanalüüsi, kohandus neile kahepoolne 95,02% usaldusvahemik, mis vastab olulisuselt alla 0,0498 jäävale p-väärtusele.

Joonis 1. Aeg kardiovaskulaarse surmani uuringus EMPA-REG-OUTCOME

Empaglifloosiini individuaalsed annused vs. platseebo



Ohustatute arv	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOSIIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOSIIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Platseebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsioon

Neljas platseeboga kontrollitud uuringus saavutati empaglifloosiini monoterapiaga või empaglifloosiini lisamisega metformiinile, pioglitazonile või metformiinile + sulfonüüluureale algväärtusega ja platseeboga võrreldes (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]) empaglifloosiini 10 mg annusega keskmine FPG muutus -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] ja empaglifloosiini 25 mg annusega keskmine FPG muutus -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l]. Seda toimet täheldati 24 nädala pärast ja see püsis 76 nädalat.

Veresuhkur 2 tundi pärast sööki

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

Patsiendid, kelle HbA1c oli uuringu alguses > 10%

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

Kehakaal

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

Vererõhk

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust hinnati 12-nädalases topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus kõrge vererõhuga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes kasutasid muud antidiabeetilist ravimit ja kuni 2 antihüpertensiivset ravimit. Kord ööpäevas manustatud empaglifloosiiniga saavutati oluline HbA1c langus ja ambulatoorse vererõhumonitooringu kohaselt ka 24 tunni keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu langus (tabel 11). Empaglifloosiiniga saavutati istuva asendi süstoolse vererõhu ja diastoolse vererõhu langus.

Tabel 11. Empaglifloosiini 12. nädala efektiivsustulemused raviga ohjamata vererõhu ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel platseeboga kontrollitud uuringus.^a

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

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*)

¹ LOCF, erakorraliste diabeediravimite järgsed väärtused eemaldatud.

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

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

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

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

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus <0,001

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

(empaglifloosin 10 mg: -1,8 mmHg, empaglifloosin 25 mg: -2,0 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg), need püsisid 52. nädalani.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Empaglifloosiini farmakokineetikat on laialdaselt uuritud tervetel vabatahtlikel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. 5 mg annuse suukaudse manustamise järel imendus empaglifloosin kiiresti, saavutades plasma tippkontsentratsiooni (t_{max} mediaan) 1,5 tundi pärast manustamist. Seejärel plasmakontsentratsioon vähenes bifaasiliselt, kiire jaotumisfaasi ja suhteliselt aeglase terminaalfaasiga. 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel oli tasakaalukontsentratsioonil keskmine plasma AUC 1870 nmol.h ja C_{max} 259 nmol/l; 25 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel olid need väärtused 4740 nM.h ja 687 nmol/l. Empaglifloosiini süsteemne ekspositsioon suurenes annussõltuval viisil. Empaglifloosiini ühekordse annuse ja küllastuskontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid viitavad lineaarsele farmakokineetikale ajas. Tervete vabatahtlike ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vahel puudusid kliiniliselt olulised erinevused empaglifloosiini farmakokineetikas.

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eliminatsioon

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

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

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

Maksapuudulikkus

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

Kehamassi indeks (BMI, body mass index)

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

Sugu

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

Rass

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

Eakad

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

Lapsed

Lastel empaglifloosiini farmakokineetikat uuritud ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Empaglifloosin ei ole genotoksiline.

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

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Hüdroksüpropüültselluloos

Natriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Makrogool (400)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannusteks perforeeritud PVC/alumiiniumblastrid.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. mai 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Empagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg empagliflosiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi; lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Jardiance 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakendid (perforeeritud)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 10 mg tabletid
Empagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Empagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg empagliflosiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi; lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Jardiance 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakendid (perforeeritud)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 25 mg tabletid
Empagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Empaglifloosiin

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Jardiance ja milleks seda kasutatakse

Jardiance sisaldab toimeainet empaglifloosiin, mis toimib neerudes oleva valgu, naatriumi-glükoosi kaastransporteri-2 (SGLT2) blokeerimise kaudu. SGLT2 takistab glükoosi eritumist uriini, põhjustades neerudes vere filtreerimise ajal glükoosi tagasiimendumist vereringesse. Seda valku blokeerides kutsub ravim esile glükoosi (veresuhkru), naatriumi (soola) ja vee eemaldamise uriini kaudu. Seeläbi langeb 2. tüüpi suhkurtõve tõttu kõrgeenenud veresuhkru sisaldus.

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

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

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

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

2. Mida on vaja teada enne Jardiance'i kasutamist

Ärge kasutage Jardiance'i:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Jalgade hooldus

Kõik suhkurtõvega patsiendid peavad kontrollima regulaarselt oma jalgu ning järgima kõiki tervishoiutöötaja antud soovitusi jalgade hoolduse osas.

Uriini glükoosisisaldus

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Jardiance

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

Rääkige kindlasti arstile, kui:

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

Rasedus ja imetamine

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

Jardiance on sündimata lapsele kahjulik. Ärge kasutage Jardiance'i imetamise ajal. Ei ole teada, kas Jardiance eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Jardiance mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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

Jardiance sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas Jardiance'i võtta

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

Kui palju ravimit võtta

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

Ravimi võtmine

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

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

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

Kui te võtate Jardiance'i rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Jardiance'i võtta

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

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

Kui te lõpetate Jardiance'i kasutamise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kuseteede nakkuse sümptomid on:

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

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

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

Vedelikukaotuse tunnused ei ole spetsiifilised, kuid nendeks võivad olla:

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

Muud Jardiance'i võtmisega seotud kõrvaltoimed:

Sage

- pärmseenenakkus välissuguelunditel (kandidiaas)
- tavapärasest suurem uriinikogus või urineerimissagedus
- sügelus
- janu
- vereanalüüsid võivad näidata muutusi vere rasvasisalduses (kolesterool)

Aeg-ajalt

- pingetunne või valu põie tühendamisel
- vereanalüüsid võivad näidata neerufunktsiooniga seotud muutuseid (kreatiniin või urea)
- vereanalüüsid võivad näidata vere punaliblede kontsentratsiooni tõusu (hematokrit)

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Jardiance'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jardiance sisaldab

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

Kuidas Jardiance välja näeb ja pakendi sisu

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Kreeka

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

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

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoreid kasutatakse koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi diabeediga patsientidel kas eraldi või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega. 2016. aasta märtsis teatas kanaglifloosiini müügiloo hoidja Euroopa Ravimiametile, et südame-veresoonkonna tüsistustele keskenduv uuring CANVAS, mida müügiloo hoidja rahaliselt toetab, on kanaglifloosiiniga ravitud uuringupatsientide seas alajäsemete amputatsioonide arv osutunud umbes kaks korda suuremaks kui platseeborühmas. Ka uuringu CANVAS-R korral, milles keskendutakse neerutalitluse tulemusnäitajatele sarnases populatsioonis, näitas analüüs amputatsioonide arvu erinevust.

Lisaks ravimiametile laekunud teabele soovitas uuringute CANVAS ja CANVAS-R sõltumatu andmejärelvalve komisjon, millel on juurdepääs kõikidele südame-veresoonkonna (pimemenetluse katkestamise teel) avatud tulemusnäitajatele ja ohutusandmetele, uuringut jätkata, võtta meetmeid võimaliku riski vähendamiseks ja teavitada uuringu osalejaid sobival viisil sellest riskist.

15. aprillil 2016 algatas Euroopa Komisjon menetluse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel; ravimiohutuse riskihindamise komiteel paluti hinnata kanaglifloosiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu, analüüsida, kas tegemist võib olla kogu ravimiklassi puudutava probleemiga ning avaldada 31. märtsiks 2017 soovitus selle kohta, kas asjaomased müügiload tuleks säilitada, peatada või tühistada või tuleks neid muuta ning kas kõnealuste ravimite ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks on vaja võtta ajutisi meetmeid.

2. mail 2016 saadeti tervishoiuspetsialistidele otseteatis, et teatada tervishoiutöötajatele kanaglifloosiini kliinilises uuringus täheldatud kaks korda suuremast alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide esinemissagedusest ning rõhutada vajadust teavitada patsiente korrapärase ennetava jalahoolduse olulisusest. Teatises soovitati tervishoiutöötajatel ühtlasi kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kel esineb amputeerimiseelseid tüsistusi.

Peale selle leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et klassi toimet ei ole võimalik välistada, kuna kõikidel SGLT2 inhibiitoritel on sama toimemehhanism, kuna võimalik amputatsiooniriski suurendav mehhanism ei ole teada ning kuna praegu ei ole suudetud kindlaks teha algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega. Seetõttu taotles Euroopa Komisjon 6. juulil 2016 asjaomase menetluse laiendamist kõikidele SGLT2 inhibiitorite klassi kuuluvatele ravimitele, millele on antud müügiluba.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Pärast kõikide kättesaadavate andmete läbivaatamist oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et uuringute CANVAS ja CANVAS-R laienev andmekogum amputatsioonide kohta kinnitab suurenenud amputatsiooniriski kanaglifloosiini korral; tõenäoliselt ei ole kanaglifloosiini suurem amputatsioonirisk võrreldes platseeboga juhuslik. Ühtlasi leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelvalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine teataval määral piiratud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega. Kõikidel kõnealuse klassi ravimitel on sama toimemehhanism ja ühtki konkreetselt kanaglifloosiiniga seostatavat põhjuse mehhanismi ei ole kinnitatud. Seetõttu on veel teadmata toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et suurenenud amputatsioonirisk on seni ilmnenu vaid kanaglifloosiini korral, kuid praegu on käimas ulatuslik südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuring DECLARE (dapaglifloosiin) ning lõpule viidud ulatuslikus südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringus EMPA-REG (empaglifloosiin) ei ole amputatsioonijuhtusid süstemaatiliselt täheldatud. Seetõttu ei ole praegu võimalik teha kindlaks, kas suurenenud amputatsioonirisk kujutab endast klassi toimet.

Pärast kõikide esitatud andmete läbivaatamist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee sellest tulenevalt, et eespool loetletud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kuid et kõikide müügiiloaga SGLT2 inhibiitorite ravimiteavet tuleb muuta, lisades teabe alajäsemete amputatsiooni riski kohta, ning et riskijuhtimiskavasse tuleb lisada täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed. Uuringud CANVAS ja CANVAS-R ning uuringud CREDENCE ja DECLARE lõpetatakse kavakohaselt vastavalt 2017. ja 2020. aastal. Nende uuringute lõppanalüüs pärast pimemenetluse katkestamist annab rohkem teavet SGLT2 inhibiitorite kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta, eeskätt alajäsemete amputatsioonide riski korral.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust A lisa loetletud ravimite küsimuses;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik müügiiloa hoidjate esitatud andmed alajäsemete amputatsiooni riski kohta naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoritega ravitud 2. tüüpi melliitdiabeediga patsientidel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et kättesaadavad andmed amputatsioonijuhtude kohta uuringutes CANVAS ja CANVAS-R kinnitavad seda, et kanaglifloosiinravi võib suurendada alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsiooni riski;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid, on veel teadmata;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega;
- ühtlasi märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelevalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine nende juhtumite kohta teataval määral piiratud;
- seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõnealune risk võib endast kujutada klassi toimet;
- kuna konkreetseid riskitegureid ei ole veel õnnestunud kindlaks teha, välja arvatud üldised riskitegurid, mis võisid amputatsioonivajadust soodustada, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee tagada patsientide teavitamise korrapärasest ennetavast jala hooldusest ja piisavast hüdratsioonist üldnõuannetena, et ennetada amputatsiooni;
- seetõttu oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et alajäsemete amputatsiooni risk tuleb lisada kõikide A lisa loetletud ravimite ravimiteabesse hoiatusega, et juhtida tervishoiutõtajate ja patsientide tähelepanu korrapärase ennetava jala hoolduse olulisusele;

kanaglifloosiini kohta esitatav hoiatus peab sisaldama teavet ka selle kohta, et amputatsioonieelsete tüsistuste korral tuleks kaaluda patsiendi ravi katkestamist; kanaglifloosiini korral on alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonid samuti lisatud ravimiteabesse kõrvaltoimena;

- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis samuti, et amputatsioonijuhtude kohta tuleb koguda täiendavat teavet kliiniliste uuringute uuringulugude ja turustamisjärgsete järelkontrolliküsimustike abil, MedDRA eelistatud terminite ühtsete loendite kasutamisega amputatsioonieelsete tüsistuste kirjeldamiseks ning ulatuslike uuringute, sh südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringute asjakohaste metaanalüüsides. Kõiki riskijuhtimiskavasid tuleb vastavalt sellele ajakohastada, esitades muudatuse vähemalt ühe kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

Seetõttu järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et A lisas nimetatud SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ning riskijuhtimiskavas esitatakse täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta eespool nimetatud A lisas loetletud ravimite müügilubade tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisas.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldjäreltasude ja soovitusel alustega.

Üldkokkuvõte

Seega leiab inimravimite komitee, et ravimite Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee muuta ravimite Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy müügilubade tingimusi.