

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 10 mg empagliflozina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži laktozu hidrat što odgovara 154,3 mg bezvodne laktoze.

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 25 mg empagliflozina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži laktozu hidrat što odgovara 107,4 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete

Okrugla, blijedožuta, bikonveksna, filmom obložena tableta ukošenih rubova s oznakom "S10" utisnutom na jednoj te logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (promjer tablete: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete

Ovalna, blijedožuta, bikonveksna, filmom obložena tableta s oznakom "S25" utisnutom na jednoj te logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (duljina tablete: 11,1 mm, širina tablete: 5,6 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jardiance je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolesti tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno za monoterapiju i za dodatak kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. U bolesnika koji podnose empagliflozin 10 mg jedanput dnevno, imaju $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² i trebaju jaču kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno. Maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg (vidjeti niže i dio 4.4).

Kada se empagliflozin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, moguće je razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog mehanizma djelovanja, glikemijska djelotvornost empagliflozina je ovisna o funkciji bubrega. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² ili klirensom kreatinina ≥ 60 ml/min.

Terapija empagliflozinom ne smije se započeti u bolesnika s $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² ili klirensom kreatinina < 60 ml/min. U bolesnika koji podnose empagliflozin i čiji $eGFR$ perzistentno pada ispod 60 ml/min/1,73 m² ili klirens kreatinina ispod 60 ml/min, potrebno je prilagoditi ili zadržati dozu empagliflozina na 10 mg jedanput dnevno. Terapija empagliflozinom mora se prekinuti kada je $eGFR$ perzistentno ispod 45 ml/min/1,73 m² ili klirens kreatinina perzistentno ispod 45 ml/min. (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Empagliflozin se ne smije koristiti u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega ili u bolesnika na dijalizi, budući da se ne očekuje da empagliflozin bude učinkovit u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetre. Izloženost empagliflozinu je povećana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Terapijsko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetre je ograničeno i stoga se ne preporučuje za uporabu u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije preporučeno prilagođavanje doze prema dobi. U bolesnika u dobi od 75 i više godina treba uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Zbog ograničenog terapijskog iskustva u bolesnika u dobi od 85 i više godina, ne preporučuje se započinjanje terapije empagliflozinom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost empagliflozina u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se mogu uzeti sa ili bez hrane, progutane cijele s vodom. U slučaju propuštene doze, doza se treba uzeti čim se bolesnik sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Jardiance se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili u liječenju dijabetičke ketoacidoze.

Dijabetička ketoacidoza

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama empagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

Prije početka liječenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Sigurnost i djelotvornost empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene te se empagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima.

Oštećenje bubrežne funkcije

Terapija lijekom Jardiance ne smije se započeti u bolesnika s eGFR ispod 60 ml/min/1,73 m² ili klirensom kreatinina <60 ml/min. U bolesnika koji podnose empagliflozin i čiji je eGFR perzistentno ispod 60 ml/min/1,73 m² ili klirens kreatinina <60 ml/min, potrebno je prilagoditi ili zadržati dozu empagliflozina na 10 mg jedanput dnevno. Terapija empagliflozinom mora se prekinuti kada je eGFR perzistentno ispod 45 ml/min/1,73 m² ili klirens kreatinina perzistentno ispod 45 ml/min. Empagliflozin se ne smije koristiti u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega ili u bolesnika na dijalizi budući da se ne očekuje da empagliflozin bude učinkovit u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Praćenje funkcije bubrega

Zbog mehanizma djelovanja, glikemijska djelotvornost empagliflozina je ovisna o funkciji bubrega. Stoga se preporučuje procjena funkcije bubrega kako slijedi:

- Prije započinjanja terapije empagliflozinom i periodično tijekom liječenja, tj. barem jedanput godišnje (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2)
- Prije započinjanja istodobne terapije bilo kojim lijekom koji može imati negativan učinak na funkciju bubrega.

Oštećenje jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedični odnos između empagliflozina i oštećenja jetre nije ustanovljen.

Povišeni hematokrit

Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (vidjeti dio 4.8).

Starije osobe

Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Veći broj takvih bolesnika koji su liječeni empagliflozinom, imali su nuspojave povezane s deplecijom volumena u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (vidjeti dio 4.8). Stoga je potrebno naročito paziti na njihov unos volumena u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori).

Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi od 85 i više godina je ograničeno. Zapocinjanje terapije empagliflozinom u ovoj populaciji se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Rizik od deplecije volumena

Na temelju načina djelovanja inhibitora SGLT-2, osmotska diureza, koja prati terapijsku glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Stoga treba biti oprezan u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirani pad krvnog tlaka mogao predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina.

U slučaju stanja koja mogu dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), u bolesnika koji primaju empagliflozin preporučuje se pažljivo praćenje statusa volumena (npr. liječnički pregled, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja empagliflozinom dok se gubitak tekućine ne korigira.

Infekcije mokraćnog sustava

U združenim placebom kontroliranim, dvostruko slijepim ispitivanjima u trajanju 18 do 24 tjedana sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaj bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom od 25 mg i placebom, te viša u bolesnika liječenih empagliflozinom od 10 mg (vidjeti dio 4.8). Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući ozbiljne infekcije mokraćnog sustava, pijelonefritis ili urosepsu) javile su se sa sličnom učestalošću u bolesnika liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom. Međutim, u bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije empagliflozinom.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, koja su u tijeku, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika s dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Zatajenje srca

Iskustvo s bolesnicima klase I-II prema klasifikaciji NYHA (New York Heart Association) je ograničeno, a ne postoje iskustva iz kliničkih ispitivanja primjene empagliflozina u bolesnika klase III-IV prema NYHA klasifikaciji. U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, 10,1% bolesnika je bilo

prijavljeno sa zatajenjem srca na početku ispitivanja. Smanjenje kardiovaskularne smrti u ovih bolesnika bilo je konzistentno sa sveukupnom populacijom u ispitivanju.

Laboratorijska ispitivanja mokraće

Bolesnici koji uzimaju Jardiance zbog njegovog će mehanizma djelovanja imati pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

Laktoza

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze, ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Empagliflozin može pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje te može povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, mogu povećati rizik od hipoglikemije. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s empagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na empagliflozin

Podaci *in vitro* sugeriraju da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija pomoću uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7.

Empagliflozin je supstrat humanih prijenosnika za unos OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne OAT1 i OCT2. Empagliflozin je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (*engl. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*).

Istodobna primjena empagliflozina s probenecidom, inhibitorom enzima UGT i prijenosnika OAT3, rezultirala je 26%-tnim povećanjem vršne koncentracije empagliflozina u plazmi (C_{max}) i 53%-tnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Učinak indukcije UGT-a na empagliflozin nije ispitan. Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje poznatim induktorima enzima UGT zbog potencijalnog rizika smanjene djelotvornosti.

Ispitivanje interakcija s gemfibrozilom, *in vitro* inhibitorom prijenosnika OAT3 i OATP1B1/1B3, pokazala je da je C_{max} empagliflozina povećan za 15%, a AUC za 59% nakon istodobne primjene. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Inhibicija prijenosnika OATP1B1/1B3 putem istodobne primjene s rifampicinom rezultirala je 75%-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} i 35%-tnim povećanjem vrijednosti AUC za empagliflozin. Ove promjene se ne smatraju klinički značajnima.

Izloženost empagliflozinu je bila slična sa i bez istodobne primjene s verapamilom, inhibitorom P-gp-a, ukazujući da inhibicija P-gp-a nema klinički značajan učinak na empagliflozin.

Ispitivanja interakcija sugeriraju da istodobna primjena s metforminom, glimepiridom, pioglitazonom, sitagliptinom, linagliptinom, varfarinom, verapamilom, ramiprilom, simvastatinom, torasemidom i hidroklorotiazidom nije utjecala na farmakokinetiku empagliflozina.

Učinci empagliflozina na druge lijekove

Na temelju *in vitro* ispitivanja empagliflozin ne inhibira, ne inaktivira niti ne inducira izoforme CYP450. Empagliflozin ne inhibira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ili UGT2B7. Stoga se interakcije među lijekovima koje uključuju glavne izoforme enzima CYP450 i UGT s empagliflozinom i istodobno primijenjenim supstratima tih enzima, ne smatraju vjerojatnima.

Empagliflozin ne inhibira P-gp pri terapijskim dozama. Na temelju *in vitro* ispitivanja ne smatra se da empagliflozin izaziva interakcije s lijekovima koji su P-gp supstrati. Istodobna primjena digoksina, supstrata P-gp-a, s empagliflozinom rezultirala je 6%-tnim povećanjem vrijednosti AUC i 14%-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} za digoksin. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Empagliflozin ne inhibira humane prijenosnike za unos poput OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi, te se kao takve, interakcije među lijekovima sa supstratima tih prijenosnika za unos ne smatraju vjerojatnima.

Ispitivanja interakcija provedena na zdravim dobrovoljcima sugeriraju da empagliflozin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, glimepiridina, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretika i oralnih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni empagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju da empagliflozin prolazi placentu tijekom kasne trudnoće u vrlo ograničenoj količini, ali ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na rani embrionalni razvoj. Međutim, ispitivanja na životinjama su pokazala štetne učinke na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Jardiance tijekom trudnoće.

Dojenje

Nisu dostupni podaci u ljudi o izlučivanju empagliflozina u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su da se empagliflozin izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Jardiance se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka lijeka Jardiance na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Jardiance malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima, naročito ako se Jardiance primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 15 582 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 bilo uključeno u klinička ispitivanja za ocjenu sigurnosti primjene empagliflozina od kojih je 10 004 bolesnika primalo empagliflozin bilo u obliku monoterapije ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom, pioglitazonom, inhibitorima enzima DPP-4 ili inzulinom.

U 6 placebo kontroliranih ispitivanja, u trajanju od 18 do 24 tjedna, bilo je uključeno 3534 bolesnika od kojih je 1183 bilo liječeno placebo, a 2351 empagliflozinom. Ukupna incidencija štetnih događaja u bolesnika liječenih empagliflozinom bila je slična kao u skupini koja je primala placebo. Kada se empagliflozin primjenjivao sa sulfonilurejom ili inzulinom, najčešće prijavljena nuspojava je bila hipoglikemija (vidjeti opis odabranih nuspojava).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave, klasificirane prema organskim sustavima i MedDRA terminologiji, prijavljene u bolesnika koji su primali empagliflozin u placebo kontroliranim ispitivanjima prikazane su u donjoj tablici (Tablica 1).

Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: nuspojave prijavljene u placebo kontroliranim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>		Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije ^a Infekcija mokraćnog sustava ^a		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hipoglikemija (kada je primjena bila sa sulfonilurejom ili inzulinom) ^a	Žeđ		Dijabetička ketoacidoza ^{*,b}
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Svrbež (generalizirani)		
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Deplecija volumena ^a	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Pojačano mokrenje ^a	Dizurija	
<i>Pretrage</i>		Povišene razine lipida u serumu ^c	Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije ^a Povišena vrijednost hematokrita ^d	

^a za dodatne informacije vidjeti niže navedene odjeljke

^b podatak iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

^c Srednje vrijednosti postotnih povećanja od početne vrijednosti za empagliflozin 10 mg odnosno 25 mg naspram placeba bila su: ukupni kolesterol 4,9% i 5,7% naspram 3,5%; HDL-kolesterol 3,3% i 3,6% naspram 0,4%; LDL-kolesterol 9,5% i 10,0% naspram 7,5%; trigliceridi 9,2% i 9,9% naspram 10,5%.

^d Srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita bile su 3,4% za empagliflozin 10 mg, odnosno 3,6% za empagliflozin 25 mg, u usporedbi s 0,1% za placebo. U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME vrijednosti hematokrita vratile su se prema početnim vrijednostima nakon razdoblja praćenja od 30 dana nakon prekida liječenja.

* vidjeti dio 4.4

Opis izabranih nuspojava

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnoj terapiji u odgovarajućim ispitivanjima i bila je slična u skupinama koje su primale empagliflozin i placebo u obliku monoterapije, kao dodatak metforminu, kao dodatak pioglitazonu sa ili bez metformina, kao dodatak linagliptinu i metforminu i kao dodatak terapiji standardnim liječenjem, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama. Povećana učestalost je zabilježena kada je lijek primjenjivan kao dodatak uz metformin i sulfonilureju (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), kao dodatak uz bazalni inzulin sa ili bez metformina te sa ili bez sulfonilureje (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagodavati; empagliflozin 10 mg i 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% tijekom 78-tjednog ispitivanja) te kao dodatak uz višekratnu dnevnu primjenu inzulina sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3% placebo: 37,2% tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se inzulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% tijekom 52-tjednog ispitivanja).

Teška hipoglikemija (događaji koji zahtijevaju pomoć)

Nije opaženo povećanje epizoda teške hipoglikemije u skupinama koje su primale empagliflozin u odnosu na placebo u obliku monoterapije, kao dodatak uz metformin, kao dodatak uz metformin i sulfonilureju, kao dodatak uz pioglitazon sa ili bez metformina, kao dodatak uz linagliptin i metformin, kao dodatak terapiji standardnim liječenjem te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama. Povećana učestalost je zabilježena kada je lijek primjenjivan kao dodatak uz bazalni inzulin sa ili bez metformina te sa ili bez sulfonilureje (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se inzulin nije mogao prilagodavati; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% tijekom 78-tjednog ispitivanja), kao dodatak uz višekratnu dnevnu primjenu inzulina sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 1,6% empagliflozin 25 mg: 0,5% placebo: 1,6% tijekom početnog 18-tjednog liječenja kada se inzulin nije mogao prilagoditi te tijekom 52-tjednog ispitivanja).

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije bile su prijavljene češće u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) u usporedbi s placebom (1,0%). Ove su infekcije češće bile prijavljene u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom, dok su razlike u učestalosti u muškaraca bile manje izražene. Infekcije genitalnog trakta bile su blage ili umjerene u intenzitetu.

Pojačano mokrenje

Pojačano mokrenje (uključujući prethodno definirane pojmove polakizuriju, poliuriju i nokturiju) bile su opažene češće u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) u usporedbi s placebom (1,4%). Pojačano mokrenje je uglavnom bilo blago do umjereno po intenzitetu. Učestalost prijavljene nokturije je bila slična za placebo i empagliflozin (<1%).

Infekcija mokraćnog sustava

Sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaj bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom od 25 mg i placebom (7,0% i 7,2%) te veća u bolesnika liječenih empagliflozinom od 10 mg (8,8%). Slično placebo, infekcija mokraćnog sustava bila je češće prijavljena u bolesnika liječenih empagliflozinom s anamnezom kroničnih ili ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava. Intenzitet (blag, umjeren, jak) infekcije mokraćnog sustava bio je sličan u bolesnika liječenih empagliflozinom i placebom. Infekcija mokraćnog sustava češće je bila prijavljena u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom; dok u muškaraca nije bilo razlika.

Deplecija volumena

Sveukupna učestalost deplecije volumena (uključujući prethodno definirane pojmove sniženi krvni tlak (izmjeren ambulantno), sniženi sistolički krvni tlak, dehidraciju, hipotenziju, hipovolemiju, ortostatsku hipotenziju i sinkopu) bila je slična u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) i placebom (0,3%). Učestalost događaja deplecije volumena je bila povećana u bolesnika u dobi 75 ili više godina, koji su liječeni empagliflozinom od 10 mg (2,3%) ili empagliflozinom od 25 mg (4,3%) u usporedbi s placebom (2,1%).

Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije

Ukupna učestalost bolesnika s povišenom razinom kreatinina u krvi i sniženom brzinom glomerularne filtracije bila je slična između empagliflozina i placeba (povišena razina kreatinina u krvi: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; snižena brzina glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Početna povišenja kreatinina i početna sniženja procijenjenih brzina glomerularne filtracije u bolesnika liječenih empagliflozinom općenito su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilna nakon prekida liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, jednokratne doze do 800 mg empagliflozina (što odgovara dozi 32 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u zdravih dobrovoljaca i višekratne dnevne doze do 100 mg empagliflozina (što odgovara dozi 4 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nisu pokazale toksičnost. Empagliflozin je povećao izlučivanje glukoze mokraćom dovodeći do povećanja volumena mokraće. Opaženo povećanje volumena mokraće nije bilo ovisno o dozi i nije klinički značajno. Ne postoje iskustva s dozama višim od 800 mg u ljudi.

Terapija

U slučaju predoziranja potrebno je započeti liječenje ovisno o bolesnikovom kliničkom statusu. Eliminacija empagliflozina hemodijalizom nije ispitivana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, drugi lijekovi za snižavanje glukoze u krvi, isključujući inzuline, ATK oznaka: A10BX12

Mehanizam djelovanja

Empagliflozin je reverzibilni, visoko potentni (IC_{50} iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2). Empagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva te je 5000 puta selektivniji za SGLT2 naspram SGLT1, glavnog prijenosnika odgovornog za apsorpciju glukoze u crijevu. SGLT2 je jako izražen u bubregu, dok u drugim tkivima nije prisutan ili je vrlo nizak. Kao glavni prijenosnik odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbira veća količina glukoze.

Empagliflozin poboljšava kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na način da smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminira pomoću tog glukuretskog mehanizma ovisna je o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija prijenosnika SGLT2 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze u mokraću. Povrh toga, započinjanje terapije empagliflozinom povećava izlučivanje natrija što rezultira osmotskom diurezom i smanjenim intravaskularnim volumenom.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izlučivanje glukoze mokraćom povećalo se neposredno nakon prve doze empagliflozina i stabilno je tijekom 24-satnog intervala doziranja. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći održalo se pri kraju 4-tjednog perioda liječenja iznoseći u prosjeku približno 78 g/dan. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći rezultiralo je trenutnim smanjenjem razina glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Empagliflozin snižava razinu glukoze natašte i nakon jela. Mehanizam djelovanja empagliflozina neovisan je o funkciji beta-stanica i inzulinskom putu, a to doprinosi niskom riziku od hipoglikemije. Zabilježeno je poboljšanje surogatnih biljega funkcije beta-stanica uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment- β*). Uz to, izlučivanje glukoze mokraćom pokreće gubitak kalorija koji je povezan s gubitkom tjelesne masti i smanjenjem tjelesne težine. Glukozurija, koja je opažena s empagliflozinom, bila je praćena diurezom koja može doprinijeti trajnom i umjerenom snižavanju krvnog tlaka. Glukozurija, natriureza i osmotska diureza opažene uz empagliflozin mogu doprinijeti poboljšanju u kardiovaskularnim ishodima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta integralni su dio liječenja šećerne bolesti tipa 2.

Glikemijska djelotvornost i kardiovaskularni ishodi bili su ocijenjeni u ukupno 14 663 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su bili liječeni u 12 dvostruko slijepih, placebo i aktivno kontroliranih kliničkih ispitivanja od kojih je 9295 primalo empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4165 bolesnika; empagliflozin 25 mg: 5130 bolesnika). Trajanje liječenja u pet ispitivanja iznosilo je 24 tjedna; s produžetkom tih i drugih ispitivanja bolesnici su bili izloženi empagliflozinu do 102 tjedna.

Liječenje empagliflozinom u obliku monoterapije i u kombinaciji s metforminom, pioglitazonom, sulfonilurejom, inhibitorima enzima DPP-4 i inulinom dovelo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti HbA_{1c} i glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG), smanjenja tjelesne težine, te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Primjena empagliflozina od 25 mg rezultirala je većim udjelom bolesnika s postignutom ciljnom vrijednosti HbA_{1c} nižom od 7% i manjim brojem bolesnika koji su trebali dodatno liječenje u cilju postizanja zadovoljavajuće glikemije (eng. *glycaemic*

rescue) u usporedbi s primjenom empagliflozina od 10 mg i placeba. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim sniženjem vrijednosti HbA1c. Povrh toga, empagliflozin kao dodatak terapiji standardnim liječenjem je smanjio kardiovaskularni mortalitet u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti.

Monoterapija

Djelotvornost i sigurnost monoterapije empagliflozinom ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom i aktivno kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u prethodno neliječenih bolesnika. Liječenje empagliflozinom rezultiralo je statistički značajnim ($p < 0,0001$) smanjenjem vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (Tablica 2) i klinički značajnim smanjenjem vrijednosti FPG.

U prethodno određenoj analizi bolesnika ($N=201$) s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 8,5\%$ liječenje je rezultiralo sniženjem vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost u iznosu od $-1,44\%$ za empagliflozin od 10 mg, $-1,43\%$ za empagliflozin od 25 mg, $-1,04\%$ za sitagliptin te povećanjem od $0,01\%$ za placebo.

U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovog ispitivanja, snižene vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bila su održane do 76. tjedna.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti placebom kontroliranog ispitivanja empagliflozina kao monoterapije u trajanju 24 tjedna^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,91	7,87	7,86	7,85
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Razlika od placeba 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
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 7\%$²				
N	228	224	224	223
Tjelesna težina (kg)				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	78,23	78,35	77,80	79,31
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Razlika od placeba 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
Sistolički krvni tlak (mmHg)⁴				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	130,4	133,0	129,9	132,5
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^aPotpuni skup za analizu (Full analysis set, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. Last observation carried forward, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. glycaemic rescue)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

³ 95% CI

⁴ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

*p-vrijednost <0,0001

Kombinirana terapija

Empagliflozin kao dodatak metforminu, sulfonilureji, pioglitazonu

Empagliflozin kao dodatak metforminu, metforminu i sulfonilureji ili pioglitazonu sa ili bez metformina rezultirao je statistički značajnim ($p < 0,0001$) sniženjem vrijednosti HbA1c i smanjenjem tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 3). Uz to, došlo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovih ispitivanja, sniženje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bilo je održano do 76. tjedna.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti 24-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja^a

Dodatak terapiji metforminom			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,94	7,86
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	79,73	81,59	82,21
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Sistolički krvni tlak (mmHg)²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,6	129,6	130,0
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Dodatak uz terapiju metforminom i sulfonilurejom			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)

N	216	209	202
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	76,23	77,08	77,50
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
Sistolički krvni tlak (mmHg)²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,8	128,7	129,3
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Dodatak uz terapiju pioglitazonom +/- metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,16	8,07	8,06
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	78,1	77,97	78,93
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,34	-1,62	-1,47
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
Sistolički krvni tlak (mmHg)³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	125,7	126,5	126
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,7	-3,1	-4,0
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Potpuni skup za analizu (Full analysis set, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. Last observation carried forward, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

³ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

* p-vrijednost < 0,0001

U kombinaciji s metforminom u prethodno neliječenih bolesnika

Ispitivanje s faktorskim dizajnom u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti empagliflozina u prethodno neliječenih bolesnika. Liječenje empagliflozinom u kombinaciji s metforminom (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg; te 12,5 mg i 1000 mg davani dvaput dnevno) pružilo je statistički značajna poboljšanja vrijednosti HbA1c (Tablica 4) i dovelo je do većih smanjenja vrijednosti FPG (u usporedbi s pojedinačnim komponentama) i tjelesne težine (u usporedbi s metforminom).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u 24. tjednu za empagliflozin u kombinaciji s metforminom u usporedbi s pojedinačnim komponentama^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Usporedba naspram empa (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)			
Usporedba naspram met (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 = metformin; empa = empagliflozin

¹ srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

^a Analize su provedene na potpunom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS) pomoću pristupa opaženih slučajeva (engl. *observed cases*, OC)

^b Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan kada se daje uz metformin

^c Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan

*p<0,0062 za HbA1c

Empagliflozin u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina

U bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg, liječenje empagliflozinom 10 mg ili 25 mg rezultiralo je statistički značajnim (p < 0,0001) smanjenjima HbA1c i tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 5). Liječenje je dodatno rezultiralo klinički značajnim smanjenjima vrijednosti FPG, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti placebo kontroliranog ispitivanja koje je trajalo 24 tjedna u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg

Dodatak metforminu i linagliptinu 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,96	7,97	7,97
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,14	-0,65	-0,56
Razlika od placeba (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7% uz početnu vrijednost HbA1c ≥ 7%²			
N	106	109	110
Tjelesna težina (kg)³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	82,3	88,4	84,4
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika od placeba (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Sistolički krvni tlak (mmHg)⁴			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	130,1	130,4	131,0
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika od placeba (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testnog postupka za sekundarne mjere ishoda

³ Modeli miješanih učinaka za ponovljena mjerenja (MMRM model od engl. *mixed effects models for repeated measurements*) na potpunom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS; pomoću pristupa opaženih slučajeva, engl. *observed cases*, OC) uključivao je početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR (MDRD od engl. *Modification of Diet in Renal Disease*), zemljopisno područje, posjetu, liječenje i liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete (engl. *treatment by visit interaction*). Za težinu je uključena početna vrijednost težine.

⁴ MMRM model je uključivao početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka i početnu vrijednost HbA1c kao linearnu(e) kovarijantu(e), te početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje, liječenje, posjetu i posjetu s obzirom na interakciju tijekom liječenja (engl. *visit by treatment interaction*) kao fiksne učinke.

⁵ Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

⁶ Bolesnici randomizirani u skupine empagliflozin 10 mg ili 25 mg primali su empagliflozin 10 mg ili 25 mg i linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

* p-vrijednost < 0,0001

U prethodno određenoj podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c većom ili jednakom 8,5% smanjenje od početne vrijednosti HbA1c bilo je -1,3% uz empagliflozin 10 mg ili 25 mg u 24. tjednu (p < 0,0001) u usporedbi s placebo.

Podaci iz 24-mjesečne terapije empagliflozinom kao dodatkom metforminu u usporedbi s glimepiridom

U ispitivanju u kojem su se usporedili djelotvornost i sigurnost empagliflozina od 25 mg naspram glimepirida (do 4 mg na dan) u bolesnika s nezadovoljavajućom regulacijom glikemije na monoterapiji metforminom svakodnevno liječenje empagliflozinom rezultiralo je superiornim sniženjem vrijednosti HbA1c (Tablica 6) te klinički značajnim sniženjem vrijednosti FPG u usporedbi s glimepiridom. Svakodnevna primjena empagliflozina rezultirala je statistički značajnim smanjenjem tjelesne težine, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te statistički značajnim nižim udjelom bolesnika s hipoglikemijskim događajima u usporedbi s glimepiridom (2,5% za empagliflozin, 24,2% za glimepirid, $p < 0,0001$).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u 104. tjednu u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivao empagliflozin naspram glimepirida kao dodatak metforminu^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,92	7,92
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,66	-0,55
Razlika od glimepirida ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%²	33,6	30,9
N	765	780
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	82,52	83,03
Promjena od početne vrijednosti ¹	-3,12	1,34
Razlika od glimepirida ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
Sistolički krvni tlak (mmHg)²		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	133,4	133,5
Promjena od početne vrijednosti ¹	-3,1	2,5
Razlika od glimepirida ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^aPotpuni skup za analizu (Full analysis set, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. last observation carried forward, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

^b Do 4 mg glimepirida

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

* p-vrijednost < 0,0001 za neinferiornost i p-vrijednost = 0,0153 za superiornost

** p-vrijednost < 0,0001

Dodatak terapiji inzulinom

Empagliflozin kao dodatak inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno sa ili bez istodobne terapije metforminom ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana i posljednjih 12 tjedana doza inzulina je bila stalna, ali se između 19. i 40. tjedna prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze <100 mg/dl [5,5 mmol/l] preprandijalno i razine glukoze <140 mg/dl [7,8 mmol/l] postprandijalno.

U 18. tjednu empagliflozin je pružio statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (Tablica 7).

U 52. tjednu liječenje empagliflozinom je rezultiralo statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA1c i uštedom inzulina u usporedbi s placebom te sniženjem vrijednosti FPG i tjelesne težine.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u 18. i 52. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka uz višekratne dnevne doze inzulina sa ili bez metformina

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) u 18. Tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,39	8,29
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) u 52. tjednu²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,25	8,40	8,37
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% u 52. tjednu	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Doza inzulina (IU/dan) u 52. tjednu²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	89,94	88,57	90,38
Promjena od početne vrijednosti ¹	10,16	1,33	-1,06
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-8,83 [#] (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Tjelesna težina (kg) u 52. tjednu²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	96,34	96,47	95,37
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,44	-1,95	-2,04
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² 19.-40. tjedan: režim liječenja usmjerenog ka cilju (engl. *treat-to-target*) za prilagođavanje doze inzulina kako bi se postigle prethodno definirane ciljne razine glukoze u krvi (<100 mg/dl (5,5 mmol/l) preprandijalno, <140 mg/dl (7,8 mmol/l) postprandijalno)

* p-vrijednost < 0,0001

** p-vrijednost = 0,0003

*** p-vrijednost = 0,0005

p-vrijednost = 0,0040

Empagliflozin kao dodatak bazalnom inzulinu

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu sa ili bez metformina i/ili sulfonilureje ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana doza inzulina je bila stabilna, ali se prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze natašte (FPG) <110 mg/dl u narednih 60 tjedana.

U 18. tjednu empagliflozin je postigao statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA_{1c} (Tablica 8).

U 78. tjednu empagliflozin je postigao statistički značajno sniženje vrijednosti HbA_{1c} i uštedu inzulina u usporedbi s placebom. Nadalje, terapija empagliflozinom rezultirala je sniženjem vrijednosti FPG, tjelesne težine i krvnog tlaka.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u 18. i 78. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu sa ili bez metformina ili sulfonilureje^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA_{1c} (%) u 18. Tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,10	8,26	8,34
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
HbA_{1c} (%) u 78. Tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,09	8,27	8,29
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
Doza bazalnog inzulina (IU/dan) u 78. Tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	47,84	45,13	48,43
Promjena od početne vrijednosti ¹	5,45	-1,21	-0,47
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

^aPotpuni skup za analizu (Full analysis set, FAS) – ispitanici koji su završili ispitivanje, prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. Last observation carried forward, LOCF) prije pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

* p-vrijednost <0,0001

** p-vrijednost <0,025

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije, podaci iz 52-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka anti-dijabetičkoj terapiji ocijenjeni su u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Liječenje empagliflozinom je dovelo do statistički značajnog sniženja vrijednosti HbA_{1c} (Tablica 9) i klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG u usporedbi s placebom u 24. tjednu.

Poboljšanje vrijednosti HbA_{1c}, tjelesne težine i krvnog tlaka je bilo održano do 52 tjedna.

Tablica 9: Rezultati u 24. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i šećernom bolešću tipa 2^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 do <90 ml/min./1,73 m ²			eGFR ≥30 do <60 ml/min./1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA_{1c} (%)					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Razlika od placeba 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
Bolesnici (%) s postignutim HbA_{1c} <7% s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥7%²					
N	95	98	97	187	187
Tjelesna težina (kg)²					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Razlika od placeba 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
Sistolički krvni tlak (mmHg)²					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^aPotpuni skup za analizu (Full analysis set, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. Last observation carried forward. LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

* p<0,0001

Kardiovaskularni ishod

Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje EMPA-REG OUTCOME usporedilo je združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg s placebom, kao dodatak terapiji standardnim liječenjem u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i već ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti. Ukupno 7020 bolesnika je bilo liječeno (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) i praćeno tijekom medijana od 3,1 godine. Srednja dob je bila 63 godine, srednja vrijednost HbA_{1c} je bila 8,1%, a 71,5% su bili muškarci. Na početku ispitivanja, 74% bolesnika je bilo liječeno metforminom, 48% inzulinom, a 43% sulfonilurejom. Oko polovica bolesnika (52,2%) imalo je vrijednost eGFR 60-90 ml/min./1,73 m², 17,8% njih 45-60 ml/min./1,73 m² te 7,7% njih 30-45 ml/min./1,73 m².

U 12. tjednu, u usporedbi s početnom vrijednosti od 0,11% (0,02) u placebo skupini, opaženo je prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA_{1c} od 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) u skupinama

liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg. Nakon prvih 12 tjedana kontrola glikemije se optimizirala neovisno o liječenju u ispitivanju. Stoga je učinak bio oslabljen u 94. tjednu uz prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,08% (0,02) u placebo skupini, 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg.

U usporedbi s placebom empagliflozin je bio superioran u smanjenju primarne kombinirane mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Učinak liječenja je bio potaknut značajnim smanjenjem kardiovaskularne smrti bez značajne promjene kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili kod moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti je bilo usporedivo za empagliflozin 10 mg i 25 mg (Slika 1) te potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljenjem (Tablica 10).

Djelotvornost u sprječavanju kardiovaskularnog mortaliteta nije bila uvjerljivo ustanovljena u korisnika DPP-4 inhibitora niti u bolesnika crne rase, jer je zastupljenost ovih skupina u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME bila ograničena.

Tablica 10: Učinak liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine komponente i mortalitet^a

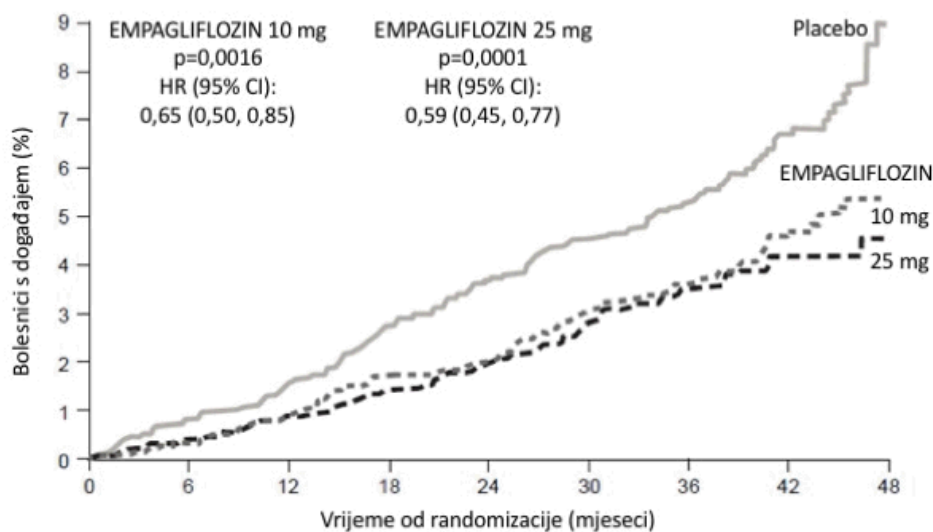
	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Vrijeme do prvog događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Omjer hazarda naspram placeba (95,02% CI) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p-vrijednost za superiornost		0,0382
Kardiovaskularna smrt N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-vrijednost		<0,0001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-vrijednost		0,2189
Moždani udar bez smrtnog ishoda N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-vrijednost		0,1638
Mortalitet svih uzroka N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-vrijednost		<0,0001
Nekardiovaskularni mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,84 (0,60, 1,16)

^a Liječena skupina, tj. bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

^b Združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg.

* Budući da su podaci iz ispitivanja bili uključeni u interim analizu, primijenjen je dvostrani 95,02%-tni interval pouzdanosti što odgovara p-vrijednosti od manje od 0,0498 za značajnost.

Pojedinačne doze empagliflozina naspram placeba



Br. s rizikom									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Glukoza u plazmi natašte

U četiri placebo kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom u obliku monoterapije ili kao dodatna terapija uz metformin, pioglitazon ili metformin plus sulfonilureja rezultiralo je srednjom promjenom početne vrijednosti FPG-a u iznosu -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] za empagliflozin od 10 mg i -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] za empagliflozin od 25 mg u usporedbi s placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Ovaj učinak je opažen nakon 24 tjedana, a održan je 76 tjedana.

Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka

Liječenje empagliflozinom kao dodatnom terapijom uz metformin ili metformin i sulfonilureju rezultiralo je klinički značajnim smanjenjem vrijednosti glukoze 2 sata nakon obroka (test tolerancije nakon obroka) u 24. tjednu (dodatak uz metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, dodatak uz metformin i sulfonilureju: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Bolesnici s visokom početnom vrijednošću HbA1c >10%

U prethodno specificiranoj združenoj analizi triju otvorenih ispitivanja faze 3, liječenje empagliflozinom od 25 mg u bolesnika s teškom hiperglikemijom (N=184, srednja početna vrijednost HbA1c 11,15%) rezultiralo je klinički značajnim smanjenjem HbA1c od početne vrijednosti za 3,27% u 24. tjednu; skupine koje su primale placebo ili empagliflozin od 10 mg nisu bile uključene u ova ispitivanja.

Tjelesna težina

U prethodno specificiranim združenim analizama 4 placebo kontroliranih studija, liječenje empagliflozinom rezultiralo je smanjenjem tjelesne težine (-0,24 kg za placebo, -2,04 kg za empagliflozin 10 mg i -2,26 kg za empagliflozin 25 mg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna (-0,16 kg za placebo, -1,96 kg za empagliflozin 10 mg i -2,25 kg za empagliflozin 25 mg).

Krvni tlak

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim krvnim tlakom na različitim antidijabetičkim lijekovima i do 2 antihipertenzivna lijeka. Liječenje empagliflozinom jedanput dnevno rezultiralo je statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA1c i 24-satnog srednjeg sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka utvrđenog ambulantnim praćenjem krvnog tlaka (Tablica 11). Liječenje empagliflozinom dovelo je do sniženja sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka mjenog u sjedećem položaju.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nereguliranim krvnim tlakom^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) u 12. tjednu¹			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,87	7,92
Promjena od početne vrijednosti ²	0,03	-0,59	-0,62
Razlika od placeba ² (95% CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-satni SKT u 12. tjednu³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	131,72	131,34	131,18
Promjena od početne vrijednosti ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Razlika od placeba ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-satni DKT u 12. tjednu³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	75,16	75,13	74,64
Promjena od početne vrijednosti ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Razlika od placeba ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Potpuni skup za analizu (Full analysis set, FAS)

¹ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidiabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*)

² Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

³ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidiabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*) ili promjene pomoćne antihipertenzivne terapije (engl. *antihypertensive rescue therapy*)

⁴ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (SKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

⁵ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

* p-vrijednost < 0,0001

** p-vrijednost < 0,001

U prethodno specificiranim združenim analizama 4 placebom kontrolirana ispitivanja, liječenje empagliflozinom rezultiralo je sniženjem sistoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) u usporedbi s placebom (-0,5 mmHg) i dijastoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) u usporedbi s placebom (-0,5 mmHg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Jardiance u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika empagliflozina opsežno je ispitana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon oralne primjene, empagliflozin se brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi pri medijanu t_{max} od 1,5 sati nakon primijenjene doze. Potom su se koncentracije u plazmi smanjile na bifazni način s brzom distribucijskom fazom i relativno sporom terminalnom fazom. Srednja plazmatska AUC vrijednost i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h i 259 nmol/l s empagliflozinom od 10 mg te 4740 nmol.h i 687 nmol/l s empagliflozinom 25 mg primijenjenim jedanput dnevno. Sistemska izloženost empagliflozinu povećala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što upućuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vrijeme. Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici empagliflozina između zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Primjena empagliflozina od 25 mg nakon unosa obroka s visokim sadržajem masti i kalorija rezultirala je neznatno nižom izloženošću; AUC se smanjio za približno 16%, a C_{max} za približno 37% u usporedbi sa stanjem natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku empagliflozina nije se smatrao klinički značajnim te se empagliflozin može primijenjivati sa ili bez hrane.

Distribucija

Na temelju farmakokinetičke analize populacije procijenjeno je da je prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 73,8 l. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C]-empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, raspodjela u crvene krvne stanice je iznosila približno 37%, a vezanje na proteine plazme 86%.

Biotransformacija

U humanoj plazmi nisu pronađeni glavni metaboliti empagliflozina, a najzastupljeniji metaboliti bila su tri konjugata glukuronida (2-, 3-, i 6- O-glukuronid). Sistemska izloženost svakom metabolitu je iznosila manje od 10% ukupnog materijala povezanog s lijekom. *In vitro* ispitivanja ukazuju da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija pomoću uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacija

Na temelju farmakokinetičke analize populacije procijenjeno je da prividni terminalni poluvijek eliminacije empagliflozina iznosi 12,4 sati, a prividni oralni klirens je iznosio 10,6 l/sat. Interindividualne i rezidualne varijabilnosti za oralni klirens empagliflozina iznosile su 39,1% odnosno 35,8%. Doziranjem jedanput na dan plazmatske koncentracije empagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže postignute su petom dozom. U skladu s poluvijekom, u stanju dinamičke ravnoteže opažena je akumulacija do 22% u odnosu na plazmatski AUC. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C] empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, oko 96% radioaktivnosti povezane s lijekom bilo je izlučeno putem fecesa (41%) ili urina (54%). Većina radioaktivnosti povezane s lijekom, koja je pronađena u fecesu, bio je nepromijenjeni roditeljski lijek, a približno polovica radioaktivnosti povezane s lijekom, koja se izlučila mokraćom, bila je nepromijenjeni roditeljski lijek.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 do <90 ml/min/1,73 m²) i bolesnika sa zatajenjem bubrega/terminalnim stadijem bolesti bubrega (ESRD), AUC empagliflozina se povećao za približno 18%, 20%, 66% odnosno 48% u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i zatajenjem bubrega/ESRD u usporedbi s bolesnicima s normalnom

bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su približno 20% veće u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem vrijednosti eGFR dovodeći do povećanja izloženosti lijeku.

Oštećenje jetrene funkcije

U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre, prema klasifikaciji Child-Pugh, AUC empagliflozina se povećao za približno 23%, 47% odnosno 75%, a C_{max} za približno 4%, 23% odnosno 48% u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

Indeks tjelesne mase (BMI)

Na osnovi farmakokinetičke analize populacije, indeks tjelesne mase (BMI) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina. U ovoj analizi procijenjeno je da je AUC bio 5,82%, 10,4% i 17,3% niži u ispitanika s BMI 30, 35 odnosno 45 kg/m² u usporedbi sa ispitanicima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m².

Spol

Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi farmakokinetičke analize populacije.

Rasa

U farmakokinetičkoj analizi populacije procijenjeno je da je AUC bio 13,5% viši u Azijata s indeksom tjelesne mase 25 kg/m² u usporedbi s ne-Azijatima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m².

Starije osobe

Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi farmakokinetičke analize populacije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja za određivanje karakteristika farmakokinetike empagliflozina u pedijatrijskih bolesnika nisu provedena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.

U dugoročnim ispitivanjima toksičnosti u glodavaca i pasa opaženi su znakovi toksičnosti pri izloženostima većima ili jednakima od 10-struke kliničke doze empagliflozina. Većina toksičnosti je bila konzistentna sa sekundarnom farmakologijom povezanom s gubitkom glukoze putem mokraće i neravnotežom elektrolita uključujući smanjenu tjelesnu težinu i tjelesnu masnoću, povećanu konzumaciju hrane, dijareju, dehidraciju, sniženu vrijednost glukoze u serumu i povećanje drugih serumskih parametara koji odražavaju povećani metabolizam proteina i glukoneogenezu, promjene u mokraći poput poliurije i glukozurije, te mikroskopske promjene uključujući mineralizaciju u bubregu i nekim mekim i vaskularnim tkivima. Mikroskopski dokaz učinaka pretjerane farmakologije na bubreg, koji su opaženi u pojedinim vrstama, uključivali su tubularnu dilataciju te tubularnu mineralizaciju i mineralizaciju pelvisa pri približno 4-strukoj kliničkoj AUC izloženosti empagliflozinu koja je povezana s dozom od 25 mg.

Empagliflozin nije genotoksičan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti, empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki štakora do najviše doze od 700 mg/kg/dan, što približno odgovara 72-strukom iznosu maksimalne kliničke AUC izloženosti empagliflozinu. U mužjaka štakora benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiomi) mezenterijalnih limfnih čvorova koje su povezane s liječenjem, bile su opažene pri najvišoj dozi, ali ne pri dozi od 300 mg/kg/dan, što približno odgovara 26-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Tumori intersticijskih stanica testisa opaženi su s višom

incidencijom u štakora pri 300 mg/kg/dan i više, ali ne pri 100 mg/kg/dan što odgovara približno 18-strukoj maksimalnoj izloženosti empagliflozinu. Oba tumora su česti u štakora i vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki miša u dozama do 1000 mg/kg/dan, što približno odgovara 62-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Empagliflozin je inducirao tumore bubrega u mužjaka miša pri dozi od 1000 mg/kg/dan, ali ne pri 300 mg/kg/dan, što približno odgovara 11-strukom iznosu maksimalne izloženosti empagliflozinu. Način djelovanja za ove tumore ovisan je o prirodnoj predispoziciji mužjaka miša za bubrežnu patologiju i metaboličkom putu koji se ne odnosi na ljude. Tumori bubrega u mužjaka miša ne smatraju se relevantnim za ljude.

Pri izloženostima koje su bile dostatno više od izloženosti u ljudi nakon terapijskih doza, empagliflozin nije imao štetnih učinaka na plodnost ili rani embrionalni razvoj. Empagliflozin, koji se primijenio tijekom razdoblja organogeneze, nije imao teratogeni učinak. Samo pri dozama toksičnim za majku empagliflozin je prouzročio savijene kosti udova u potomaka štakora i povećanu embriofetalnu smrtnost u kunića.

U pre- i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti u štakora zapaženo je smanjeno povećanje težine potomstva pri maternalnoj izloženosti približno 4 puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Takav učinak nije opažen pri sistemskoj izloženosti koja je bila jednaka maksimalnoj kliničkoj izloženosti empagliflozinu. Značaj ovog rezultata za ljude nije jasan.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, kada se empagliflozin primijenio od 21. postnatalnog dana do 90. postnatalnog dana, opažena je neštetna, minimalna do blaga dilatacija bubrežnih tubula i pelvisa u mladunčadi štakora tek pri 100 mg/kg/dan, što je približno 11 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 25 mg. Ovi nalazi nisu bili prisutni nakon razdoblja oporavka od 13 tjedana bez primjene lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij perforirani blisteri djeljivi na pojedinačne doze.

Veličine pakiranja od 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete
empagliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 10 mg empagliflozina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 x 1 filmom obložena tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
70 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jardiance 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 10 mg tablete
empagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete
empagliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 25 mg empagliflozina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 x 1 filmom obložena tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
70 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jardiance 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 25 mg tablete
empagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete Jardiance 25 mg filmom obložene tablete empagliflozin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Jardiance i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jardiance
3. Kako uzimati Jardiance
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jardiance
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jardiance i za što se koristi

Jardiance sadrži djelatnu tvar empagliflozin, koja djeluje blokiranjem proteina u bubrezima koji se naziva suprijenosnik natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2). SGLT2 sprječava izlučivanje glukoze mokraćom tako što apsorbira glukozu u krvotok dok se krv filtrira u bubrezima. Blokiranjem tog proteina ovaj lijek uzrokuje izlučivanje glukoze (šećera u krvi), natrija (soli) i vode putem mokraće. Razine glukoze u krvi, koje su zbog šećerne bolesti tipa 2 previsoke, time se snižavaju.

- Jardiance se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina), koja se ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom.
- Jardiance se može koristiti bez drugih lijekova u bolesnika koji ne mogu uzimati metformin (drugi lijek za liječenje šećerne bolesti).
- Jardiance se također može koristiti zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. To mogu biti lijekovi koji se uzimaju kroz usta ili se daju injekcijom poput inzulina.

Važno je da nastavite s dijetom i tjelovježbom prema preporukama koje ste dobili od Vašeg liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je bolest za koju su odgovorni kako geni tako i način života. Ako imate šećernu bolest tipa 2, Vaša gušterača ne stvara dovoljno inzulina za regulaciju razine glukoze u krvi, a Vaše tijelo ne može učinkovito koristiti vlastiti inzulin. To rezultira visokim razinama glukoze u krvi što može dovesti do medicinskih problema poput bolesti srca, bolesti bubrega, sljepoće i slabe cirkulacije u udovima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jardiance

Nemojte uzimati Jardiance:

- ako ste alergični na empagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek kao i tijekom liječenja:

- da saznate što možete učiniti da spriječite dehidraciju.
- ako imate „šećernu bolest tipa 1“. Ovaj tip bolesti obilježen je početkom u mlađoj životnoj dobi i potpunim odsustvom stvaranja inzulina u Vašem tijelu.
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako imate ozbiljnu bolest bubrega - Vaš liječnik može zatražiti da uzimate drugi lijek.
- ako imate 75 ili više godina, jer pojačano izlučivanje mokraće uslijed djelovanja lijeka može utjecati na poremećaj ravnoteže tekućina u Vašem tijelu i povećati rizik od dehidracije. Mogući znakovi su navedeni u dijelu 4, ‘Moguće nuspojave’ pod ‘dehidracija’.
- ako imate 85 ili više godina, ne smijete početi s uzimanjem lijeka Jardiance.
- ako povraćate, imate proljev ili vrućicu ili ako ne možete jesti ili piti. Ova stanja mogu uzrokovati dehidraciju. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Jardiance sve dok se ne oporavite kako bi se spriječio preveliki gubitak tjelesne tekućine.
- ako imate ozbiljnu infekciju bubrega ili mokraćnog sustava s vrućicom. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Jardiance sve dok se ne oporavite.

Njega stopala

Kao i za sve bolesnike sa šećernom bolešću, važno je redovito provjeravati svoja stopala i pridržavati se svih drugih savjeta o njezi stopala koje Vam daje Vaš zdravstveni radnik.

Glukoza u mokraći

Zbog načina djelovanja ovog lijeka, Vaša mokraća će na testu biti pozitivna na šećer tijekom uzimanja ovog lijeka.

Djeca i adolescenti

Jardiance se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina, jer lijek nije ispitan u ovih bolesnika.

Drugi lijekovi i Jardiance

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Važno je obavijestiti svog liječnika:

- ako uzimate lijek koji se koristi za uklanjanje vode iz tijela (diuretik). Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Jardiance. Mogući znakovi prevelikog gubitka tekućine iz tijela navedeni su u dijelu 4 ‘Moguće nuspojave’.
- ako uzimate druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u Vašoj krvi poput inzulina ili lijeka „sulfonilureje“. Vaš liječnik će možda htjeti sniziti dozu ovih drugih lijekova kako bi se spriječio nastanak pretjerano niske razine šećera u krvi (hipoglikemija).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne koristite Jardiance ako ste trudni. Nije poznato je li Jardiance štetan za nerođeno dijete. Ne koristite Jardiance ako dojite. Nije poznato prelazi li Jardiance u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Jardiance malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s lijekovima koji se nazivaju sulfonilureje ili s inzulinom može dovesti do pretjerano niskih razina šećera u krvi (hipoglikemija), što može izazvati simptome poput drhtavice, znojenja i promjene vida, te može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte voziti ili koristiti druge alate ili strojeve, ako osjećate omaglicu tijekom uzimanja lijeka Jardiance.

Jardiance sadrži laktozu

Jardiance sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Jardiance

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Početna doza lijeka Jardiance je jedna tableta od 10 mg jedanput dnevno. Vaš liječnik će odlučiti trebate li povisiti dozu na 25 mg jedanput dnevno.
- Vaš liječnik može ograničiti dozu na 10 mg jedanput dnevno ako imate bolest bubrega.
- Vaš liječnik će propisati jačinu lijeka koja je za Vas ispravna. Ne mijenjajte svoju dozu osim ako Vam liječnik to nije propisao.

Uzimanje ovog lijeka

- Progutajte cijelu tabletu s vodom.
- Tableturu možete uzeti sa ili bez hrane.
- Tableturu možete uzeti u bilo koje vrijeme dana. Ipak, pokušajte ju uzimati svaki dan u isto vrijeme. To će Vam pomoći da je se sjetite uzeti.

Liječnik Vam može propisati Jardiance u kombinaciji s drugim lijekom za liječenje šećerne bolesti. Upamtite da se svi lijekovi uzimaju prema uputama liječnika kako bi se postigao najbolji rezultat za Vaše zdravlje.

Dijeta i tjelovježba mogu pomoći Vašem tijelu da ono što bolje iskoristi šećer u krvi. Važno je, tijekom uzimanja lijeka Jardiance, pridržavati se dijete i provoditi tjelovježbu prema preporuci Vašeg liječnika.

Ako uzmete više Jardiancea nego što ste trebali

Ako uzmete više Jardiancea nego što ste trebali, odmah se javite liječniku ili smjesta otidite u bolnicu. Uzmite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Jardiance

Što učiniti ako ste zaboravili uzeti tableturu, ovisi o tome koliko vremena je preostalo do sljedeće doze.

- Ako do sljedeće doze ima 12 ili više sati, uzmite Jardiance čim se sjetite. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu lijeka Jardiance.

Ako prestanete uzimati Jardiance

Ne prekidajte uzimanje lijeka Jardiance bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Razina šećera u krvi se može povećati ako prestanete s uzimanjem lijeka Jardiance.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako se u Vas pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Dijabetička ketoacidoza, rijetko zabilježena (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također vidjeti dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“):

- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Jardiance.

Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako primijetite sljedeće nuspojave:

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija), vrlo često (može se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

Ako uzimate Jardiance s drugim lijekom koji može izazvati nisku razinu šećera u krvi, poput sulfonilureje ili inzulina, rizik od nastanka niske razine šećera u krvi je viši. Znakovi niske razine šećera u krvi mogu uključivati:

- drhtavicu, znojenje, osjećaj snažne tjeskobe ili smetenosti, brze otkucaje srca
- izraženu glad, glavobolju

Vaš liječnik će Vas uputiti kako da ispravite nisku razinu šećera u krvi i što učiniti ako primijetite bilo koji od gore navedenih znakova. Ako imate simptome niske razine šećera u krvi, uzmite tablete glukoze, obrok s puno šećera ili popijte voćni sok. Ako je moguće izmjerite razinu šećera u krvi i mirujte.

Infekcija mokraćnog sustava, često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Znakovi infekcije mokraćnog sustava su:

- osjećaj pečenja pri mokrenju
- mokraća zamućenog izgleda
- bol u zdjelici, ili sredini leđa (kada su inficirani bubrezi)

Osjećaj nagona za mokrenjem ili češće mokrenje mogu se javiti zbog načina djelovanja lijeka Jardiance, ali oni ujedno mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava. Ako primijetite povećanje ovih simptoma, morate se obratiti svom liječniku.

Dehidracija, manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Znakovi dehidracije nisu specifični, ali mogu uključivati:

- neuobičajenu žeđ
- ošamućenost ili omaglicu prilikom ustajanja
- nesvjesticu ili gubitak svijesti

Druge nuspojave tijekom uzimanja lijeka Jardiance:

Često

- gljivična infekcija spolnih organa (kandidijaza)
- pojačano mokrenje ili češća potreba za mokrenjem
- svrbež
- žeđ
- krvne pretrage mogu pokazati promjene u razinama masnoća (kolesterol) u Vašoj krvi

Manje često

- naprezanje ili bol kod pražnjenja mjehura
- krvne pretrage mogu pokazati promjene povezane s funkcijom bubrega (kreatinin ili urea)
- krvne pretrage mogu pokazati povećanje u količini crvenih krvnih stanica u Vašoj krvi (hematokrit)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Jardiance

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“, odnosno „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili se vidi da je bilo otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jardiance sadrži

- Djelatna tvar je empagliflozin.
 - Svaka tableta sadrži 10 mg ili 25 mg empagliflozina.
- Drugi sastojci su:
 - jezgra tablete: laktoza hidrat (vidjeti kraj dijela 2 pod ‘Jardiance sadrži laktozu’), mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat
 - film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk, makrogol (400), žuti željezov oksid (E172)

Kako Jardiance izgleda i sadržaj pakiranja

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete su okrugle, blijedožute, bikonveksne i ukošenih rubova. Na jednoj strani imaju oznaku „S10“, a na drugoj strani logo Boehringer Ingelheim. Tablete imaju promjer 9,1 mm.

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete su ovalne, blijedožute i bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S25“, a na drugoj strani logo tvrtke Boehringer Ingelheim. Tablete su dugačke 11,1 mm i široke 5,6 mm.

Tablete Jardiance su dostupne u perforiranim PVC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na pojedinačne doze. Veličine pakiranja su 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obložene tablete.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Prilog IV.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Inhibitori natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2) primjenjuju se uz dijetu i tjelevoježbu u bolesnika s dijabetesom tipa 2, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa.

U ožujku 2016. nositelj odobrenja za stavljanje kanagliflozina u promet obavijestio je Europsku agenciju za lijekove o gotovo dvostrukom povećanju amputacija donjih udova u ispitanika liječenih kanagliflozinom u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo, što je ustanovljeno u kliničkom ispitivanju kanagliflozina s obzirom na rizik od kardiovaskularnih događaja CANVAS, koje je trenutačno u tijeku i koje sponzorira nositelj odobrenja. Osim toga, analizom u okviru trenutačnog kliničkog ispitivanja utjecaja kanagliflozina na bubrežne funkcije CANVAS-R, u koje je uključena populacija koja je slična populaciji uključenoj u ispitivanje CANVAS, uočena je razlika u rezultatima u odnosu na broj slučajeva amputacija.

Uz informacije koje je primila Europska agencija za lijekove (EMA), Neovisno povjerenstvo za praćenje podataka za klinička ispitivanja CANVAS i CANVAS-R, koje ima pristup svim podacima o kardiovaskularnim ishodima u otvorenim ispitivanjima i sigurnosnim pojedinostima, preporučilo je nastavak provođenja ispitivanja, poduzimanje koraka kako bi se taj potencijalni rizik sveo na najmanju moguću mjeru te obavješavanje sudionika o tom riziku na odgovarajući način.

Europska komisija pokrenula je 15. travnja 2016. postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je zatražila od Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) da procijeni utjecaj na omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju kanagliflozin, da procijeni je li riječ o problemu na razini razreda te da donese preporuku do 31. ožujka 2017. o tome hoće li predmetna odobrenja za stavljanje lijeka u promet i dalje ostati na snazi ili će ih trebati izmijeniti, obustaviti ili opozvati te je li potrebno uvesti privremene mjere kako bi se zajamčila sigurna i učinkovita uporaba tih lijekova.

Dana 2. svibnja 2016. poslano je pismo zdravstvenim radnicima kako bi ih se obavijestilo o tome da je tijekom kliničkog ispitivanja kanagliflozina zamijećena dvostruko veća incidencija amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju). Osim toga, naglašena je potreba savjetovanja bolesnika o važnosti redovite preventivne njege stopala. U pismu se od zdravstvenih radnika također tražilo da razmotre mogućnost prekida primjene tog lijeka u bolesnika sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom.

Nadalje, PRAC je također smatrao da se ne može isključiti učinak razreda s obzirom na to da svi SGLT2 inhibitori imaju isti mehanizam djelovanja, da nije poznat mogući mehanizam koji uzrokuje povećan rizik od amputacija i da se trenutačno ne može utvrditi glavni uzrok tom riziku koji je svojstven samo lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin. Stoga je Europska komisija 6. srpnja 2016. uputila zahtjev da se postojeći postupak proširi kako bi se njime obuhvatili svi odobreni lijekovi u razredu SGLT2 inhibitora.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, PRAC je smatrao da se rastućim brojem amputacija u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuje povećan rizik od amputacija pri uporabi kanagliflozina. Mala je vjerojatnost da je razlika u riziku od amputacija u bolesnika koji primjenjuju kanagliflozin u usporedbi s bolesnicima koji primjenjuju placebo slučajna. PRAC je također zaključio da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka.

PRAC je također smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu. Svi lijekovi u tom razredu imaju isti način djelovanja i nije utvrđen temeljni mehanizam koji je svojstven samo kanagliflozinu. Još nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi bilo moguće utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku.

PRAC je napomenuo da je povećani rizik od amputacija dosad ustanovljen samo u bolesnika koji primjenjuju kanagliflozin, ali da je trenutačno u tijeku veliko ispitivanje o utjecaju dapagliflozina na kardiovaskularne ishode (DECLARE) te da slučajevi amputacija nisu sustavno praćeni u okviru

zaključenog velikog ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode primjenom empagliflozina (EMPA-REG). Stoga trenutačno nije moguće utvrditi može li se povećani rizik od amputacija pripisati učinku razreda.

Stoga, uzevši u obzir sve dostavljene podatke i imajući u vidu ono što je navedeno u prethodnu tekstu, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika prethodno navedenih lijekova i dalje povoljan, ali je također smatrao da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za sve odobrene SGLT2 inhibitore na način da se dodaju informacije o riziku od amputacija donjih udova te da je nužno da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti. Predviđa se da će ispitivanja CANVAS i CANVAS-R te ispitivanja CREDENCE i DECLARE biti dovršena 2017., odnosno 2020. godine. Konačnom analizom tih ispitivanja, nakon njihova otkrivanja, pružit će se daljnje informacije o omjeru koristi i rizika SGLT2 inhibitora, osobito rizika od amputacija donjih udova.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijekove navedene u Prilogu A;

PRAC je pregledao sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja u vezi s rizikom amputacija donjih udova u bolesnika s dijabetesom melitus tipa 2 i koji su liječeni inhibitorima natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2);

PRAC je smatrao da dostupni podaci o amputacijama u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuju da liječenje kanagliflozinom može prouzročiti povećan rizik od amputacija donjih udova, ponajprije nožnih prstiju;

PRAC je također smatrao da i dalje nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi se moglo utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku;

PRAC je smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu;

PRAC je napomenuo da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka o tim slučajevima;

PRAC je stoga smatrao da se spomenuti rizik može pripisati mogućem učinku razreda;

S obzirom na to da osim općih čimbenika rizika od amputacija nisu utvrđeni nikakvi posebni čimbenici rizika koji mogu pridonijeti slučajevima amputacija, PRAC je preporučio da se bolesnike savjetuje o redovitoj preventivnoj njezi stopala te pravilnoj hidrataciji organizma kao dio općeg savjeta za prevenciju amputacija;

PRAC je stoga smatrao da bi se rizik od amputacija donjih udova trebalo navesti u informacijama o lijeku za sve lijekove navedene u Prilogu A, zajedno s upozorenjem zdravstvenim radnicima i bolesnicima o važnosti redovite preventivne njege stopala. Upozorenje za kanagliflozin također sadržava informacije o tome da bi se trebala razmotriti mogućnost prestanka davanja tog lijeka bolesnicima sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom. Što se tiče kanagliflozina, u informacijama o lijeku također se navodi da je moguća nuspojava lijeka mogućnost amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju);

PRAC je također smatrao da bi dodatne informacije o slučajevima amputacija trebalo prikupiti s pomoću odgovarajućih obrazaca prikaza slučaja ispitanika (CRF-ova) za klinička ispitivanja i popratnih upitnika za lijekove koji su već stavljeni na tržište, uporabom popisa općih pojmova iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) kojima se daje prednost za simptome koji prethode amputaciji te odgovarajućim metaanalizama velikih ispitivanja, uključujući ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode. Sve planove upravljanja rizikom trebalo bi na odgovarajući način ažurirati njihovom izmjenom koja se mora dostaviti najkasnije jedan mjesec nakon donošenja odluke Europske komisije.

Slijedom navedenoga, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju SGLT2 inhibitore i koji su navedeni u Prilogu A i dalje povoljan, pod uvjetom da se usuglašene izmjene unesu u informacije o lijeku i da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti.

PRAC je stoga preporučio izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prethodno navedene lijekove iz Priloga A, a relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za predmetne lijekove navedeni su u Prilogu III. preporuke PRAC-a.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

CHMP slijedom toga zaključuje da je omjer koristi i rizika lijekova Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy.