

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Jardiance 10 mg filmtabletta  
Jardiance 25 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Jardiance 10 mg filmtabletta  
10 mg empagliflozin tablettánként.

Ismert hatású segédanyag  
Tablettánként 154,3 mg vízmentes laktóznak megfelelő laktóz-monohidrátot tartalmaz.

Jardiance 25 mg filmtabletta  
25 mg empagliflozin tablettánként.

Ismert hatású segédanyag  
Tablettánként 107,4 mg vízmentes laktóznak megfelelő laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Jardiance 10 mg filmtabletta  
Kerek, halványsárga, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű, egyik oldalán „S10”, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátott filmbevonatú tableta (tabletta átmérő: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmtabletta  
Ovális, halványsárga, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „S25”, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátott filmbevonatú tableta (tabletta hossza: 11,1 mm, szélessége: 5,6 mm).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Jardiance felnőttek nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabetes mellitusának kezelésére javallott diéta és testmozgás mellé

- monoterápiaként, ha a metformin-kezelés intolerancia miatt nem alkalmazható
- kiegészítésül a diabetes kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek mellé

A kombinációkra, hatásaikra, a glykaemiás kontrollra, a cardiovascularis eseményekre, valamint a vizsgált populációra vonatkozó vizsgálati adatokat lásd a 4.4, 4.5 és az 5.1 pontban.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

A javasolt kezdő adag naponta egyszer 10 mg empagliflozin monoterápiaként, illetve a diabetes kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel kiegészítő kombinációs kezelésként adva is. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják a napi egyszer adott 10 mg empagliflozint, eGFR értékük  $\geq 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, és szorosabb glykaemiás kontrollt igényelnek, az adag emelhető napi egyszer 25 mg-ra. A maximális napi adag 25 mg (lásd alább és a 4.4 pontban).

Ha az empagliflozint szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében fontolóra vehető alacsonyabb szulfanilurea, illetve inzulin dózisek alkalmazása (lásd 4.5 és 4.8 pont).

### Speciális betegcsoportok

#### *Károsodott veseműködés*

Hatásmechanizmusa miatt az empagliflozin glykaemiás hatásossága a veseműködéstől függ. A  $\geq 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> eGFR- vagy  $\geq 60$  ml/perc kreatinin-clearance-ű (CrCl) betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Az empagliflozin alkalmazása nem kezdhető el  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-nél kisebb eGFR- vagy 60 ml/perc-nél kisebb CrCl-ű betegek esetén. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják az empagliflozint, és eGFR-értékük tartósan 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> alatt vagy CrCl-értékük 60 ml/perc alatt van, az empagliflozin adagját naponta egyszer 10 mg-ra kell módosítani, vagy ezt az adagot kell fenntartani. Az empagliflozin-kezelést abba kell hagyni, ha a beteg eGFR-értéke tartósan 45 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték alá vagy CrCl-értéke tartósan 45 ml/perc alá csökken (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Az empagliflozin nem alkalmazható végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek, illetve dializált betegek körében, mivel esetükben a gyógyszer várhatóan nem hatékony (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Károsodott májműködés*

Károsodott májműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Súlyosan károsodott májműködésű betegek esetében fokozott az empagliflozin-expozíció. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, ezért a készítmény alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 5.2 pont).

#### *Idősek*

Az életkor alapján nincs szükség dózismódosításra. 75 éves és idősebb betegek esetén figyelembe kell venni a volumendeplició fokozott kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 85 éves és idősebb betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, ezért az empagliflozin alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az empagliflozin biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A tablettát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni, és vízzel, egészben kell lenyelni. Ha egy adag bevétele kimarad, akkor az adagot be kell venni, amint a beteg eszébe jut. Kétszeres adagot nem szabad egy nap alatt bevenni.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Általános figyelmeztetés

A Jardiance nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél, illetve diabeteses ketoacidosis kezelésére.

### Diabeteses ketoacidosis

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-inhibitorokkal, köztük empagliflozinnal kezelt betegeknél diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteiről számoltak be, köztük életveszélyes esetekről. A forgalomba hozatalt követően jelentett számos esetben atípusos formában, csak mérsékelten emelkedett, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti vércukorszintek mellett jelentkezett a kórállapot. Nem ismert, hogy az empagliflozin magasabb adagjai mellett nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a DKA.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát olyan nem specifikus események fellépése esetén is mérlegelni kell, mint a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, rendkívüli szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradékonyság vagy aluszékonyság. Amennyiben ezek a tünetek fellépnek, a betegeknél azonnal vizsgálni kell a ketoacidosist a vércukorszinttől függetlenül.

Az empagliflozinnal végzett kezelést azonnal le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél DKA feltételezhető vagy DKA-t diagnosztizáltak.

Azoknál a betegeknél, akiket nagyobb sebészeti beavatkozás vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizálnak, meg kell szakítani a kezelést. Az empagliflozin-kezelést mindkét esetben azután lehet újratekinteni, miután a beteg állapota stabilizálódott.

Az empagliflozin alkalmazásának megkezdése előtt figyelembe kell venni a beteg kórelőzményében szereplő olyan egyéb tényezőket is, amelyek ketoacidosisra hajlamosíthatnak.

A DKA magasabb kockázatának kitett betegek közé tartoznak a csekély béta-sejt rezervfunkcióval rendelkező betegek (például alacsony C-peptid-szinttel rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek vagy felnőttek latens autoimmun diabeteze (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) esetén, illetve olyan betegek, akiknek a kórelőzményében pancreatitis szerepel), a csökkent táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezető betegségekben szenvedő betegek, azok a betegek, akiknél csökkentik az inzulin dózist, illetve akiknek akut betegség, műtét vagy alkohol abusus miatt fokozott az inzulinigényük. Ezeknél a betegeknél óvatosan alkalmazandók az SGLT2-inhibitorok.

Azoknál a betegeknél, akiknél az SGLT2-inhibitor kezelés alatt korábban DKA alakult ki, nem javasolt az SGLT2-inhibitorral végzett kezelés újraindítása, kivéve, ha azonosítottak és kiküszöböltek valamilyen egyéb, egyértelmű kiváltó tényezőt.

Az empagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, ezért az empagliflozin 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére nem alkalmazható. A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adatok arra utalnak, hogy 1-es típusú diabetesben szenvedők SGLT2-inhibitorokkal végzett kezelésekor a DKA előfordulása gyakori.

### Károsodott veseműködés

A Jardiance alkalmazása nem kezdhető meg 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-nél kisebb eGFR- vagy 60 ml/perc-nél kisebb CrCl-ű betegek esetén. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják az empagliflozint és eGFR-értékük tartósan 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> alatt vagy CrCl-értékük 60 ml/perc alatt van, az empagliflozin adagját módosítani kell vagy naponta egyszer 10 mg szinten kell tartani. Az empagliflozin-kezelést abba kell hagyni, ha a beteg eGFR-értéke tartósan 45 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> érték alá vagy CrCl-értéke tartósan 45 ml/perc alá csökken. Az empagliflozin nem alkalmazható végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, illetve dializált betegeknél, mivel esetükben a gyógyszer

várhatóan nem hatékony (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### A veseműködés monitorozása

Hatásmechanizmusa miatt az empagliflozin glykaemiás hatásossága a veseműködéstől függ. Ezért a veseműködés alábbiak szerinti rendszeres ellenőrzése javasolt:

- Az empagliflozin-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során időszakosan, azaz legalább évente (lásd 4.2, 5.1 és 5.2 pont).
- Minden egyidejűleg alkalmazandó, a veseműködést esetlegesen negatívan befolyásoló gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt.

#### Májkárosodás

Az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során májkárosodásról számoltak be. A májkárosodás és az empagliflozin között ok-okozati kapcsolatot nem állapítottak meg.

#### Emelkedett hematokrit-érték

Az empagliflozin-kezelés alatt a hematokrit-érték emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont).

#### Idősek

Az empagliflozinnak a vizelettel történő glükózkiválasztásra gyakorolt hatását ozmotikus diuresis kíséri, ami befolyásolhatja a hidrátsági állapotot. A 75 éves és idősebb betegek esetében fokozott lehet a volumendepléció kockázata. E betegek empagliflozin-kezelése során nagyobb számban jelentkeztek a volumendeplécióval kapcsolatos mellékhatások, mint a placebo csoportban (lásd 4.8 pont). Emiatt a volumendeplécióra hajlamosító gyógyszerek (pl. diuretikumok, ACE-gátlók) egyidejű alkalmazása esetén különös figyelmet kel fordítani az idősek folyadékbevitelére.

A 85 éves és idősebb betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. Ezért az empagliflozin-kezelés megkezdése ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd a 4.2 pont).

#### A volumendepléció kockázata

Az SGLT2-inhibitorok hatásmechanizmusa alapján a terápiás glycosuriát kísérő ozmotikus diuresis mérsékelt vérnyomáscsökkenéshez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknél egy empagliflozin okozta vérnyomásesés kockázatot jelenthet, például ismert cardiovascularis betegségben szenvedő vagy vérnyomáscsökkentőt szedő betegek esetében, akiknek az anamnesisében hypotonia fordult elő, illetve a 75 éves vagy idősebb betegeknél.

Esetleges folyadékvesztéssel járó állapotok (például gastrointestinalis betegség) esetén javasolt az empagliflozin-kezelésben részesülő beteg hidrátsági állapotának (például fizikális vizsgálattal, vérnyomásméréssel és laboratóriumi vizsgálatokkal, köztük a hematokrit-érték meghatározásával) és elektrolit egyensúlyának gondos monitorozása. A folyadékvesztés korrigálásáig megfontolandó az empagliflozin-kezelés átmeneti felfüggesztése.

#### Húgyúti fertőzések

18–24 hetes placebo kontrollós, kettős vak vizsgálatokban a nemkívánatos eseményként jelentett húgyúti fertőzés összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg empagliflozin-kezelés, illetve placebo alkalmazása esetén, és nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal kezelt betegek körében (lásd 4.8 pont). A szövődményes húgyúti fertőzések (köztük súlyos húgyúti fertőzések, pyelonephritis vagy urosepsis) hasonló gyakorisággal jelentkeztek az empagliflozin-kezelés, illetve placebo alkalmazása esetén. Szövődményes húgyúti fertőzések jelentkezése esetén azonban megfontolandó az empagliflozin-kezelés átmeneti felfüggesztése.

### Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-inhibitorral végzett, folyamatban lévő hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi amputációval (főként nagylábujj) járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Mint minden cukorbetegnél, fontos a beteg tájékoztatása a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásról.

### Szívelégtelenség

A New York Heart Association (NYHA) I-II. stádiumában korlátozottak a tapasztalatok, a NYHA III-IV. stádiumában pedig nincsenek klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok. Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a kiinduláskor a betegek 10,1%-ánál számoltak be szívelégtelenségről. Ebben a betegcsoportban a cardiovascularis halálozás csökkenésének mértéke megegyezett a teljes vizsgálati populációban megfigyelhető csökkenés mértékével.

### Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A Jardiance hatásmechanizmusa miatt a készítményt szedő betegek vizelete pozitív vizsgálati eredményt ad a glükózzra nézve.

### Laktóz

A tableta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás interakciók

#### Diuretikumok

Az empagliflozin fokozhatja a tiazid diuretikumok és a kacsdiuretikumok diuretikus hatását, ezáltal növelheti a dehydratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

#### Inzulin és inzulin-szekretagóg szerek

Az inzulin és inzulin-szekretagóg szerek, például a szulfanilureák fokozhatják a hypoglykaemia kockázatát. Ezért, ha empagliflozinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb inzulin vagy inzulin-szekretagóg dózisos alkalmazására lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

### Farmakokinetikai interakciók

#### Más gyógyszerek hatása az empagliflozinra

*In vitro* adatok alapján az empagliflozin emberben elsődlegesen glükuronidációval metabolizálódik az UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 és UGT2B7 uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferáz enzimek által. Az empagliflozin szubsztrátja a humán OAT3, OATP1B1 és OATP1B3 uptake transzportereknek, de nem szubsztrátja az OAT1-nek és az OCT2-nek. Az empagliflozin szubsztrátja a P-glikoproteinnek (P-gp) és az emlőrák rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein - BCRP).

Az empagliflozin és – az UGT enzimeket és az OAT3 fehérjét gátló – probenecid egyidejű alkalmazása során az empagliflozin maximális plazmakoncentrációja ( $C_{max}$ ) 26%-kal, a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) pedig 53%-kal növekedett. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az UGT indukció empagliflozinra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az UGT enzimek ismert induktoraival történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, mert az a gyógyszer hatásosságának csökkenését okozhatja.

Egy gemfibrozillal – az OAT3 és az OATP1B1/1B3 transzporterek *in vitro* inhibitorával – végzett interakciós vizsgálatban kimutatták, hogy az empagliflozin  $C_{max}$  értéke 15%-kal, az AUC érték pedig

59%-kal emelkedett az egyidejű alkalmazást követően. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az OATP1B1/1B3 transzporterek rifampicin egyidejű alkalmazása által előidézett gátlása az empagliflozin  $C_{max}$ -értékének 75%-os, az AUC-értéknek pedig 35%-os emelkedését eredményezte. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az empagliflozin-expozíció hasonló volt a P-gp inhibitor verapamil egyidejű alkalmazása mellett, valamint anélkül, ami arra utal, hogy a P-gp gátlása nem gyakorol semmilyen klinikailag jelentős hatást az empagliflozinra.

Interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin farmakokinetikáját nem befolyásolja a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a warfarin, a verapamil, a ramipril, a szimvasztatin, a toraszemid és a hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása.

#### Az empagliflozin hatásai más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gátolja, nem inaktíválja, illetve nem indukálja a CYP450 izoenzimeket. Az empagliflozin nem gátolja az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 illetve az UGT2B7 enzimet. A CYP450 fő izoformáit érintő gyógyszerinterakciók előfordulása empagliflozin és ezen enzimek szubsztrátjainak egyidejű alkalmazásakor nem valószínű.

Az empagliflozin terápiás dózisban nem gátolja a P-gp-t. *In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy az empagliflozin kölcsönhatásba lép a P-gp szubsztrát gyógyszerekkel. A P-gp szubsztrát digoxin és empagliflozin egyidejű alkalmazása során a digoxin AUC értéke 6%-kal,  $C_{max}$  értéke pedig 14%-kal nőtt. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az empagliflozin klinikailag jelentős plazmakoncentrációban *in vitro* nem gátolja a humán felvételi transzportereket, például az OAT3, az OATP1B1 és az OATP1B3 fehérjéket, ennek alapján e felvételi transzporterek szubsztrátjaival való gyógyszerinterakció nem valószínű.

Egészséges önkéntesek körében végzett interakciós vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a szimvasztatin, a warfarin, a ramipril, a digoxin, a diuretikumok és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az empagliflozin terhes nőknél való alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek azt igazolták, hogy az empagliflozin nagyon kis mennyiségben átjut a placentán a gesztáció késői szakaszában, a korai embrionális fejlődés tekintetében azonban nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat. Állatkísérletek azonban a posztnatális fejlődésre gyakorolt káros hatásokat igazoltak (lásd 5.3 pont). A Jardiance alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség ideje alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az empagliflozin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok az empagliflozin anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Jardiance alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

### Termékenység

A humán termékenységre kifejtett hatásokat illetően nem végeztek vizsgálatokat a Jardiance esetében. Az állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében

(lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Jardiance kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tegyenek óvintézkedéseket a gépjárművezetés és a gépek kezelése során jelentkező hypoglykaemia elkerülése érdekében, különösen akkor, ha a Jardiance-ot szulfanilureával és/vagy inzulinnal együtt alkalmazzák.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az empagliflozin biztonságosságának értékelése céljából végzett klinikai vizsgálatokba összesen 15 582, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget vontak be. Közülük 10 004 beteg kapott empagliflozint önmagában vagy metforminnal, szulfanilureával, pioglitazonnal, DPP-4 inhibitorral vagy inzulinnal kombinációban.

Hat, 18–24 héten keresztül tartó placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek 3534 beteg bevonásával, melyek során 1183 beteg kapott placebót, és 2351 beteg empagliflozint. A nemkívánatos események teljes előfordulási gyakorisága az empagliflozinnal kezelt betegek között hasonló volt, mint a placebo csoport betegei körében. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hypoglykaemia volt a szulfanilureával vagy inzulinnal történő egyidejű alkalmazáskor (lásd a kiválasztott mellékhatások leírásánál).

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A placebo kontrollos vizsgálatokban empagliflozinnal kezelt betegek esetében jelentett mellékhatásokat szervrendszerek és a MedDRA által javasolt kifejezések szerint osztályozva az alábbi táblázat mutatja be (1. táblázat).

A mellékhatások abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).



1. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatok során jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i>		Vaginalis moniliásis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések <sup>a</sup> Húgyúti fertőzések <sup>a</sup>		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hypoglykaemia (szulfanilureával, illetve inzulinnal történő egyidejű alkalmazáskor) <sup>a</sup>	Szomjúság		Diabetikus ketoacidosis <sup>a, b</sup>
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Pruritus (generalizált)		
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			Volumendepletio <sup>a</sup>	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Fokozott vizeletürítés <sup>a</sup>	Dysuria	
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		A lipidek emelkedett szérumszintje <sup>c</sup>	A vér emelkedett kreatininszintje/csökkent glomerularis filtrációs ráta <sup>a</sup> A hematokritszint emelkedése <sup>d</sup>	

<sup>a</sup>a további információkat lásd az alábbi alpontokban

<sup>b</sup>a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származik

<sup>c</sup>Az összkoleszterinszint átlagos százalékos emelkedése a kiindulási értékhez képest az empagliflozin 10 mg, 25 mg és placebo esetén sorrendben 4,9%; 5,7%, valamint 3,5% volt; a HDL-koleszterin emelkedése sorrendben 3,3%, 3,6% és 0,4% volt, az LDL-koleszterin emelkedése pedig 9,5%, 10,0%, valamint 7,5% volt. A trigliceridek szintje 9,5%; 9,9%, illetve 10,5%-kal emelkedett.

<sup>d</sup>A hematokrit-érték kiinduláshoz képest mutatott átlagos emelkedése 3,4, illetve 3,6% volt 10 mg, illetve 25 mg empagliflozin dózis mellett a placebóval (0,1%) összehasonlítva. Az EMPA-REG Outcome vizsgálatban a hematokrit-értékek a kezelés befejezése utáni 30 napos követési periódust követően visszatértek a kiindulási szint közelébe.

\* lásd 4.4 pont

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### Hypoglykaemia

A hypoglykaemia gyakorisága az egyes vizsgálatokban a háttérkezeléstől függött és hasonló volt az empagliflozin és a placebo csoportban, valamint metforminnal, pioglitazonnal önmagában vagy metforminnal együtt való kombinálása esetén, linagliptinnel és metforminnal kombinálva, a standard kezelés kiegészítéseként, valamint empagliflozin és metformin kombinációt kapó, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknek az önálló összetevőként adott empagliflozinhoz és metforminhoz képest. Nagyobb gyakoriságot észleltek, amikor az empagliflozint metformin és egy szulfanilurea mellé adták (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), amikor bázisinzulin mellé – metforminnal vagy anélkül, illetve szulfanilureával vagy anélkül – adták (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin adagját nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg és, 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% a 78 hetes vizsgálat során), valamint amikor MDI inzulin mellé adták metforminnal vagy anélkül (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% a kezelés

első 18 hete során, amikor az inzulin adagját nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo 58% az 52 hetes vizsgálat során.

#### Súlyos hypoglykaemia (beavatkozást igénylő események)

A major hypoglykaemia gyakorisága nem volt nagyobb az empagliflozin-, mint a placebo csoportban, önmagában, metforminnal, metforminnal és szulfanilureával, pioglitazonnal és metforminnal vagy anélkül alkalmazva sem, linagliptinnel és metforminnal kombinálva, a standard kezelés kiegészítéseként, valamint empagliflozin és metformin kombinációt kapó, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél sem az önálló összetevőkként adott empagliflozinhoz és metforminhoz képest. Fokozott gyakoriságot észleltek, amikor az empagliflozint inzulin mellé – metforminnal vagy anélkül, illetve szulfanilureával vagy anélkül – adták (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% a kezelés első 18 hete során, amikor az bázisinzulin adagját nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% a 78 hetes vizsgálat során), valamint amikor MDI inzulin mellé adták metforminnal vagy anélkül (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin adagját nem lehetett módosítani és az 52 hetes vizsgálat során).

#### Vaginalis moniliiasis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések

Vaginalis moniliiasisról, vulvovaginitisről, balanitisről és egyéb genitális fertőzésekről gyakrabban számoltak be az empagliflozinnal kezelt betegek esetében (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) mint a placebo-csoportban (1,0%). Ezekről a fertőzésekről gyakrabban számoltak be az empagliflozinnal kezelt nők, mint a placebo-csoportban lévő nők körében, férfiak esetében viszont kevésbé volt kifejezett a gyakoriságban mutatkozó különbség. A genitális fertőzések enyhe–közepes súlyosságúak voltak.

#### Fokozott vizeletürítés

Fokozott vizeletürítést (például az alábbi, előre meghatározott kifejezések alatt jelentett eseményeket: pollakisuria, polyuria és nycturia) nagyobb gyakorisággal figyeltek meg az empagliflozinnal kezelt betegeknél (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%), mint placebo alkalmazása mellett (1,4%). A fokozott vizeletürítés többnyire enyhe vagy közepes intenzitású volt. A nocturia jelentési gyakorisága hasonló volt a placebo és az empagliflozin mellett (<1%).

#### Húgyúti fertőzés

A mellékhatásként jelentett húgyúti fertőzések összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg empagliflozinnal és a placebóval (7,0 és 7,2%) kezelt betegek csoportjában, és nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal kezeltéknél (8,8%). A placebo-csoporthoz hasonlóan az empagliflozin-csoportban is gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő húgyúti fertőzések szerepeltek. A húgyúti fertőzések intenzitása (enyhe, középsúlyos, súlyos) hasonló volt az empagliflozinnal és a placebóval kezelt betegek esetében. Nőknél gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésről az empagliflozinnal kezelt betegek esetében, mint a placebóval kezeltéknél, míg férfiaknál nem volt különbség.

#### Volumendeplició

A volumendeplició összesített gyakorisága (amely tartalmazza az alábbi, előre meghatározott kifejezések alatt jelentett eseményeket: csökkent vérnyomás [ambulánsan mérve], csökkent szisztolés vérnyomás, dehydratio, hypotonia, hypovolaemia, orthostaticus hypotonia és syncope) hasonló volt az empagliflozinnal (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) és a placebóval (0,3%) kezelt betegeknél. A volumendeplicióval kapcsolatos események gyakorisága nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal (2,3%), illetve a 25 mg empagliflozinnal (4,3%) kezelt 75 éves és idősebb betegek körében, mint placebo mellett (2,1%).

#### A vér emelkedett kreatininszintje/csökkent glomerularis filtrációs ráta

Azoknak a betegeknél az összesített gyakorisága, akiknél emelkedett volt a kreatininszint a vérben, és csökkent volt a glomerularis filtrációs ráta, hasonló volt az empagliflozin és a placebo alkalmazása mellett (a vér emelkedett kreatininszintje: 10 mg empagliflozin 0,6%, 25 mg empagliflozin 0,1%, placebo: 0,5%; csökkent glomerularis filtrációs ráta: 10 mg empagliflozin 0,1%, 25 mg empagliflozin

0%, placebo: 0,3%.

A metformin-terápia mellett, kiegészítő kezelésként alkalmazott empagliflozinnal kezelt betegeknek a kreatininszintben tapasztalt kezdeti emelkedés és a glomerularis filtrációs rátában tapasztalt kezdeti csökkenés általában átmenetinek bizonyult a folyamatos kezelés mellett, illetve a kezelés leállítását követően reverzibilis volt.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az empagliflozin 800 mg-ig terjedő (a maximális napi adag 32-szeresének megfelelő) egyszeri adagjainak egészséges önkénteseknél történt alkalmazása, valamint az empagliflozin 100 mg-ig terjedő (a maximális napi adag 4-szeresének megfelelő) napi többszöri adagjainak 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek történt alkalmazása során toxicitás nem volt tapasztalható. Az empagliflozin fokozza a glükóz kiválasztódását a vizeletbe, ami a vizeletmennyiség fokozódásához vezet. A vizeletmennyiség megfigyelt növekedése nem volt dózisfüggő, és klinikailag nem jelentős. 800 mg-t meghaladó dózisokkal nincsenek humán tapasztalatok.

### Kezelés

Túlادagolás esetén gondoskodni kell a beteg klinikai állapotának megfelelő kezelés megkezdéséről. Az empagliflozin haemodialysissel történő eltávolíthatóságát nem vizsgálták.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerek, egyéb vércukorszint-csökkentő szerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BX12

#### Hatásmechanizmus

Az empagliflozin a nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2) reverzibilis, igen potens ( $IC_{50}$  1,3 nmol) és szelektív kompetitív inhibitora. Az empagliflozin nem gátol a perifériás szövetekbe irányuló glükóztranszport szempontjából fontos egyéb glükóztranszportereket, és 5000-szer szelektívebb az SGLT2-vel szemben, mint a bélben történő glükózfelszívódásért felelős legfontosabb transzporterrel, az SGLT1-gyel szemben. Az SGLT2 nagymértékben expresszálódik a vesében, míg más szövetekben nagyon gyengén vagy egyáltalán nem expresszálódik. Főként ez a transzporter felelős a glükóz glomerularis filtrátumból a keringésbe történő reabszorpciójáért. 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetében nagyobb mennyiségű glükóz filtrálódik és reabszorbeálódik.

Az empagliflozin a renalis glükóz reabszorpció csökkentésével javítja a glykaemiás kontrollt a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek. A vesék által ezzel a glycuressis-mechanizmussal kiválasztott glükóz mennyisége a vércukorszinttől és a GFR-től függ. A 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetén az SGLT2 gátlása a glükózfelesleg vizelettel történő kiválasztását eredményezi. Emellett az empagliflozin fokozza a nátrium kiválasztását, ami ozmotikus diuresist és intravascularis volumencsökkenést eredményez.

2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a vizelettel történő glükózkiválasztás azonnal megnő az

empagliflozin első adagja után, és a 24 órás adagolási intervallum során folyamatos marad. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a 4 hetes kezelési időszak végéig fennmaradt, és mértéke átlagosan körülbelül 78 g/nap volt. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a plazma glükózsztíjének azonnali csökkenését eredményezte a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

Az empagliflozin az éhomi és a postprandialis plazma glükózsztíjét egyaránt csökkenti. Az empagliflozin hatásmechanizmusa független a béta-sejt-funkciótól és az inzulinúttól, ami hozzájárul a hypoglykaemia kockázatának csökkentéséhez. A béta-sejt funkció helyettesítő markereinek, például a Homeostasis Model Assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) markernek a javulását észlelték. Ezenkívül a vizelettel történő glükózkiválasztás beindítja a kalóriaégetést, ami a testzsír és a testtömeg csökkenésével jár. Az empagliflozin alkalmazása mellett megfigyelt glycosuriát diuresis kíséri, ami hozzájárulhat a vérnyomás tartós, mérsékelt csökkenéséhez. Az empagliflozin szedése során megfigyelt glycosuria, natriuresis és ozmotikus diuresis hozzájárulhatnak a cardiovascularis kimenetel javulásához.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Mind a glykaemiás kontroll javulása, mind a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése részét képezi a 2-es típusú diabetes kezelésének.

A glykaemiás hatásosságot és a cardiovascularis kimenetelt 12, kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos klinikai vizsgálat során, összesen 14 663, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg bevonásával értékelték, akik közül 9295-en kaptak empagliflozint (empagliflozin 10 mg: 4165 beteg; empagliflozin 25 mg: 5130 beteg). Öt vizsgálatban 24 hetes kezelési periódust alkalmaztak; ezek meghosszabbításában és más vizsgálatokban legfeljebb 102 héten át kaptak a betegek empagliflozint.

Az empagliflozinnal monoterápiában, illetve metforminnal, pioglitazonnal, egy szulfanilureával, DPP-4 inhibitorral és inzulinnal kombinációban végzett kezelés a HbA1c szint, az éhomi plazma glükózsztíj, a testsúly, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős javulását idézte elő. 25 mg empagliflozin alkalmazásával a betegek nagyobb hányada érte el a 7% alatti HbA1c célértéket, és kevesebb beteg szorult glykaemiás sürgősségi kezelésre a 10 mg empagliflozin és a placebo mellett megfigyeltékhez képest. Minél magasabb volt a kiindulási HbA1c, annál nagyobb mértékben csökkent a HbA1c. Emellett az empagliflozin a standard kezelés kiegészítéseként alkalmazva csökkentette a cardiovascularis mortalitást a 2-es típusú diabetesben és diagnosztizált cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél.

### *Monoterápia*

Az önmagában adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo- és aktív-kontrollos, 24 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték korábban nem kezelt betegek esetében. Az empagliflozin-kezelés a HbA1c-szint statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,0001$ ) csökkenését eredményezte placebohoz képest (2. táblázat), valamint az éhomi plazma glükózsztíj klinikailag jelentős csökkenését idézte elő.

A 8,5%-os vagy ezt meghaladó kiindulási HbA1c-szintű betegek (N=201) körében végzett, előre meghatározott elemzés szerint a kezelés által a HbA1c kiindulási szintjében előidézett változás -1,44% volt a 10 mg empagliflozin esetében, -1,43% a 25 mg empagliflozin esetében, -1,04% a szitagliptin esetében és 0,01% a placebo esetében.

E vizsgálat kettős-vak, placebo-kontrollos meghosszabbításában a HbA1c-értékben, a testsúlyban és a vérnyomásban bekövetkezett csökkenés az 76. hétig fennmaradt.

2. táblázat: A monoterápiában alkalmazott empagliflozin 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Szitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Kiindulási érték (átlag)	7,91	7,87	7,86	7,85
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Testtömeg (kg)</b>				
Kiindulási érték (átlag)	78,23	78,35	77,80	79,31
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>4</sup></b>				
Kiindulási érték (átlag)	130,4	133,0	129,9	132,5
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> A szekvenciális megerősítő próbák miatt a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

<sup>3</sup> 95%-os CI

<sup>4</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív sürgősségi kezelés miatti kizárás után

\*p-érték<0,0001

### *Kombinált kezelés*

#### *Metformin, szulfanilurea és pioglitazon mellé kiegészítésként adott empagliflozin*

A metformin mellé, metformin-szulfanilurea kombináció mellé vagy metforminnal együtt vagy anélkül adott pioglitazon mellé kiegészítő kezelésként adott empagliflozin a HbA1c-szint és a testtömeg statisztikailag jelentős (p<0,0001) csökkenését okozta a placebohoz képest (3. táblázat). Ezen kívül a placebohoz képest klinikai szempontból jelentősen csökkentette az éhomi plazma glükózszintet, valamint a szisztolés és a diasztolés vérnyomást is.

E vizsgálatok kettős-vak, placebo-kontrollos meghosszabbításában a HbA1c értékben, a testtömegben és a vérnyomásban bekövetkezett csökkenés az 76. hétig fennmaradt.

3. táblázat: A 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálatok hatásossági eredményei<sup>a</sup>

<b>Kiegészítésként metformin-kezelés mellé</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	7,90	7,94	7,86
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Testtömeg (kg)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	79,73	81,59	82,21
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	128,6	129,6	130,0
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Kiegészítésként metforminból és egy szulfanilureaból álló terápia mellé</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,15	8,07	8,10
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Testtömeg (kg)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	76,23	77,08	77,50
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216

<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	128,8	128,7	129,3
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Kiegészítésként pioglitazon +/- metformin-kezelés mellé</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,16	8,07	8,06
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Testtömeg (kg)</b>			
Kiindulási érték (átlag)	78,1	77,97	78,93
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	125,7	126,5	126
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> A szekvenciális megerősítő próbák miatt a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

<sup>3</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív sürgősségkezelés miatti kizárás után

\*p-érték<0,0001

*Metforminnal kombinációban, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél*

Végeztek egy faktoriális elrendezésű, 24 hetes időtartamú vizsgálatot a empagliflozin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél. A metforminnal kombinációban adott empagliflozin-kezelés (5 mg és 500 mg; 5 mg és 1000 mg; 12,5 mg és 500 mg, valamint 12,5 mg és 1000 mg naponta kétszer adva) a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns mértékű javulását eredményezte (4. táblázat), valamint az éhomi vércukorszint (a külön összetevőként történő alkalmazáshoz képest) és a testtömeg (metforminhoz képest) nagyobb mértékű csökkenését idézte elő.

4. táblázat: A metformin és empagliflozin kombinációját az önállóan adott összetevőkkel összehasonlító vizsgálat hatásossági eredményei 24 hét elteltével

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Met nélkü l	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Met nélkül	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Kiindulási érték (átlag)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Empagliflozinnal történő összehasonlítás (95% CI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Metforminnal történő összehasonlítás (95% CI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> a kiindulási értékre korrigált átlag

<sup>a</sup> Az elemzéseket a teljes elemzési csoporton (full analysis set, FAS) végezték, a megfigyelt esetek (observed cases, OC) módszerét alkalmazva

<sup>b</sup> Metforminnal együtt történő alkalmazás esetén két, egyenlő részre elosztott napi adagban adva

<sup>c</sup> Két, egyenlő részre elosztott napi adagban adva

\*p≤0,0062 a HbA1c tekintetében

*Empagliflozin a metforminnal és linagliptinnel nem megfelelően beállított betegeknél*

Metformin és 5 mg linagliptin mellett nem megfelelően beállított betegeknél a 10 mg vagy 25 mg empagliflozinnal végzett kezelés a HbA1c-érték és a testtömeg egyaránt statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,0001$ ) csökkenését idézte elő a placebohoz képest (5. táblázat). Ezen kívül az éhomi plazma glükózszint, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás klinikailag számottevő csökkenését eredményezte a placebohoz képest.



5. táblázat: Metforminnal és 5 mg linagliptinnel nem megfelelően beállított betegek bevonásával végzett, 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat hatásossági eredményei

<b>Metformin és 5 mg linagliptin mellé kiegészítésként adva</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	7,96	7,97	7,97
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Különbség a placebohoz képest (95% CI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Testtömeg (kg)<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	82,3	88,4	84,4
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Különbség a placebohoz képest (95% CI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>4</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	130,1	130,4	131,0
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Különbség a placebohoz képest (95% CI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> A kiindulási értékre korrigált átlag

<sup>2</sup> A statisztikai szignifikancia értékelésére nem került sor; a másodlagos végpontok esetén nem része a szekvenciális elemzési eljárásnak

<sup>3</sup> A teljes elemzési csoporton (megfigyelt esetek) végzett MMRM modellben szerepelt a kiindulási HbA1c-érték, a kiindulási eGFR (MDRD), a földrajzi régió, a vizit, a kezelés és a kezelés-vizit kölcsönhatás. A tömeg esetében a kiindulási érték lett bevonva.

<sup>4</sup> Az MMRM modellben lineáris kovariánsként a kiindulási szisztolés vérnyomás és a kiindulási HbA1c-érték, fix hatásként pedig az eGFR, a földrajzi régió, a kezelés, a vizit és a kezelés-vizit kölcsönhatás szerepelt.

<sup>5</sup> A placebo-csoportba randomizált betegek placebót kaptak 5 mg linagliptinnel együtt, metformin háttérkezelés mellett

<sup>6</sup> Az empagliflozin 10 mg vagy 25 mg csoportokba randomizált betegek 10 mg vagy 25 mg empagliflozint és 5 mg linagliptint kaptak metformin háttérkezelés mellett

\* p-érték <0,0001

A betegek előre meghatározott, 8,5%-os vagy e feletti kiindulási HbA1c-értékkel rendelkező alcsoportjában 24 hét elteltével -1,3% volt a HbA1c kiindulási értékéhez képest bekövetkezett csökkenés 10 mg, illetve 25 mg empagliflozin mellett (p < 0,0001) placebohoz képest.

*A metformin mellé kiegészítésként adott empagliflozinra vonatkozó 24 hónapos adatok glimepiriddel összehasonlítva*

A 25 mg empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát glimepiridével (legfeljebb napi 4 mg) összehasonlító vizsgálat során, amelybe olyan betegeket vontak be, akiknél az önmagában alkalmazott metformin mellett nem volt kielégítő a glykaemiás kontrollal rendelkező betegeket vontak be, a

naponta alkalmazott empagliflozin-kezelés a glimepiridhez képest nagyobb mértékben csökkentette a HbA1c szintet (6. táblázat), valamint az éhomi plazma glükózsztint klinikailag jelentős csökkenését eredményezte. A naponta adagolt empagliflozin statisztikailag jelentős mértékben csökkentette a testtömeget, a szisztolés és diasztolés vérnyomást, valamint statisztikailag szignifikáns mértékben kisebb volt a hypoglykaemiás eseményeket tapasztaló betegek aránya a glimepirid csoportban tapasztalhatóhoz képest (2,5% az empagliflozin, 24,2% a glimepirid esetén,  $p < 0,0001$ ).

6. táblázat: A metformin mellé adott empagliflozin és glimepirid hatásosságát összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat eredményei a 104. hétena

	<b>Empagliflozin 25 mg</b>	<b>Glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	7,92	7,92
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Különbség a glimepiridhez képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
<b>A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Testtömeg (kg)</b>		
Kiindulási érték (átlag)	82,52	83,03
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Különbség a glimepiridhez képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>		
Kiindulási érték (átlag)	133,4	133,5
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Különbség a glimepiridhez képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>b</sup> Legfeljebb 4 mg glimepirid

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív sürgősségkezelés miatti kizárás után

\*a non-inferioritásra vonatkozó p-érték < 0,0001 és a superioritásra vonatkozó p-érték = 0,0153.

\*\*p-érték < 0,0001

#### *Kiegészítésként inzulin-terápia mellé*

##### *Empagliflozin a napi többszöri inzulin kiegészítéseként*

A metforminnal együtt vagy anélkül alkalmazott napi többszöri inzulinkezelés kiegészítéseként adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 52 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték. Az első 18 hét és az utolsó 12 hét során az inzulin adagját állandó értéken tartották, de a 19. és a 40. hét között úgy állították be, hogy a preprandialis glükózsztint 100 mg/dl [5,5 mmol/l] alatt, a postprandialis glükózsztint pedig 140 mg/dl [7,8 mmol/l] alatt legyen. A 18. hétre az empagliflozin a HbA1c érték placebohoz viszonyított statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (7. táblázat).

Az 52. hétre az empagliflozin-kezelés a HbA1c érték és az inzulinigény statisztikailag szignifikáns csökkenését okozta a placebohoz képest, és csökkentette az éhomi plazma glükózsztintet és a testtömeget.

7. táblázat: A metforminnal együtt vagy anélkül alkalmazott napi többszöri inzulinadagok kiegészítéseként adott empagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei a 18. és az 52. hét között

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) a 18. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,33	8,39	8,29
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) az 52. héten<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,25	8,40	8,37
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
<b>A 7% alatti HbA1c értékű betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között az 52. héten</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Inzulin adag (NE/nap) az 52. héten<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	89,94	88,57	90,38
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
<b>Testtömeg (kg) az 52. héten<sup>2</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	96,34	96,47	95,37
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> 19–40. hét: a célérték elérésére irányuló kezelés az inzulinadag beállításával, az előre meghatározott glükóz célértékek elérése érdekében (preprandialis <100 mg/dl [5,5 mmol/l], postprandialis <140 mg/dl [7,8 mmol/l])

\*p-érték<0,0001

\*\* p-érték =0,0003

\*\*\*p-érték =0,0005

# p-érték =0,0040

#### *Bázisinzulin kiegészítéseként alkalmazott empagliflozin*

A metforminnal és/vagy egy szulfanilureával együtt vagy ezek nélkül alkalmazott bázisinzulin kiegészítéseként adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 78 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték. Az első 18 hét során az inzulin adagját állandó értéken tartották, de úgy állították be, hogy az éhomi plazma glükózszint 110 mg/dl alatt legyen a

következő 60 hétben.

A 18. hétre az empagliflozin HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (8. táblázat). A 78. hétre az empagliflozin a HbA1c érték valamint az inzulinigény placebohoz viszonyított statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte. Emellett az empagliflozin csökkentette az éhomi plazma glükóz szintet, a testtömeget és a vérnyomást.

8. táblázat: A metforminnal vagy szulfanilureával együtt vagy anélkül alkalmazott napi többszöri bázisinzulin-adagok kiegészítéseként adott empagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei a 18. és az 78. hét között

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) a 18. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,10	8,26	8,34
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) a 78. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	8,09	8,27	8,29
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
<b>Bázisinzulin adag (NE/nap) a 78. héten</b>			
Kiindulási érték (átlag)	47,84	45,13	48,43
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (97,5%-os CI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmaz – a vizsgálatban végig részt vett betegek, akiknél a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért értéket használták fel

<sup>1</sup> a kiindulási értékkel korrigált átlag

\*p- érték<0,0001

\*\* p- érték<0,025

#### *Károsodott veseműködésű betegek 52 hetes placebo-kontrollos vizsgálatának adatai*

Az antidiabetikus terápia mellé kiegészítésként adott empagliflozin károsodott veseműködésű betegek esetében mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy 52 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. Az empagliflozin-kezelés placebohoz képest a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns csökkenését (9. táblázat) és az éhomi plazma glükózsint klinikailag jelentős javulását eredményezte a 24. hétre. A HbA1c-értékben, a testtömegben és a vérnyomásban bekövetkezett csökkenés 52 héten át fennmaradt.

9. táblázat: Az empagliflozinnal károsodott veseműködésű és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálat eredményei<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 – <90 ml/perc/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥30 – <60 ml/perc/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Kiindulási érték (átlag)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,05	-0,37
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os 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
<b>A 7% alatti HbA1c értékű betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Testtömeg (kg)<sup>2</sup></b>					
Kiindulási érték (átlag)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os 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
<b>Szisztolés vérnyomás (Hgmm)<sup>2</sup></b>					
Kiindulási érték (átlag)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Különbség placebóhoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

<sup>1</sup> A kiindulási értékkel korrigált átlag

<sup>2</sup> A szekvenciális megerősítő próbák miatt a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

\* p<0,0001

#### Cardiovascularis kimenetel

A kettős-vak, placebo kontrollos EMPA-REG OUTCOME vizsgálat során standard kezelés kiegészítéseként alkalmazott empagliflozin 10 mg és 25 mg-os adagok összevont adatait hasonlították össze a placebóval 2-es típusú diabetesben és cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél. A vizsgálatban összesen 7020 beteget kezeltek (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) és követtek 3,1 évig (mediánérték). A betegek átlagéletkora 63 év volt, az átlagos HbA1c-szint 8,1%, és a betegek 71,5%-a férfi volt. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 74%-a részesült metformin-kezelésben, 48%-a inzulin-kezelésben és 43%-a szulfanilurea-kezelésben. A betegek körülbelül felénél (52,2%) az eGFR-érték 60–90 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8%-ánál 45–

60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> és 7,7%-ánál 30–45 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt.

A 12. héten a HbA1c kiindulási értékhez képest mutatott javulásának korrigált középértéke (SE) 0,11% (0,02) volt a placebo csoportban, 0,65% (0,02) és 0,71% (0,02) az empagliflozin 10 és 25 mg adagos csoportokban. Az első 12 hét után a glykaemiás kontroll optimalizálódott a vizsgálati kezeléstől függetlenül. Ezért a hatás a 94. hétre csökkent és a HbA1c javulásának korrigált középértéke (SE) 0,08% (0,02) volt a placebo csoportban, 0,50% (0,02) és 0,55% (0,02) az empagliflozin 10 és 25 mg adagos csoportokban

Az empagliflozin a placebónál nagyobb mértékben csökkentette a cardiovascularis halálozást, a nem fatális myocardialis infarctus vagy nem fatális stroke képezte elsődleges kombinált végpontot. A kezelés hatására jelentősen csökkent a cardiovascularis halálozás, azonban a nem fatális myocardialis infarctus vagy a nem fatális stroke aránya nem változott szignifikánsan. A cardiovascularis halálozás csökkentése hasonló volt az empagliflozin 10 mg és 25 mg (1. ábra) csoportokban, és ezt az adatot a teljes túlélés javulása is alátámasztotta (10. táblázat).

A cardiovascularis mortalitás megelőzésében mutatott hatásosságot DPP-4 inhibitor-kezelésben részesülő, illetve fekete bőrű betegek körében nem sikerült meggyőzően igazolni, mert az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban ezek a betegcsoportok alulreprezentáltak voltak.

10. táblázat: A kezelés hatása az elsődleges összetett végpontra, azok összetevőire és a mortalitásra<sup>3</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
N	2333	4687
<b>Az első CV halálozás, nem fatális MI vagy nem fatális stroke bekövetkezéséig eltelt idő) N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Kockázati arány vs. placebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
A hatásosságra vonatkozó p-érték		0,0382
<b>CV halálozás N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-érték		<0,0001
<b>Nem fatális MI N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-érték		0,2189
<b>Nem fatális stroke N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-érték		0,1638
<b>Összhalálozás N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-érték		<0,0001
<b>Nem-CV mortalitás N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = cardiovascularis, MI = myocardialis infarctus

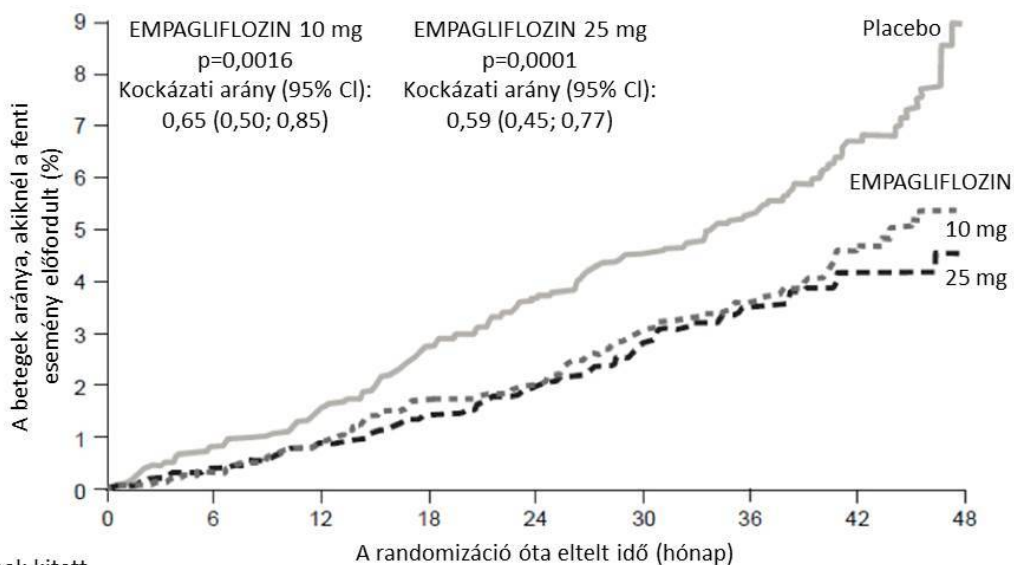
<sup>a</sup> Treated set (TS, kezelt betegcsoport), azok a betegek, akik legalább egy adagot kaptak a vizsgálati készítményből

<sup>b</sup> Az empagliflozin 10 mg és 25 mg összevont adagjai

\* Mivel a vizsgálat adatain időközi elemzést végeztek, egy kétoldalú 95,02%-os konfidencia intervallumot alkalmaztak, amely p<0,0498 szignifikancia értéknek felel meg.

## 1. ábra Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a cardiovascularis halálozásig eltelt idő

### Az empagliflozin egyes adagjai a placebóval szemben



A kockázatnak kitett betegek száma	0	6	12	18	24	30	36	42	48
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

### Éhomi plazma glükózszint

Négy placebo-kontrollos vizsgálatban a monoterápiában alkalmazott, illetve a metformin, a pioglitazon vagy a metformin és egy szulfanilurea mellé kiegészítésként adott empagliflozinnal végzett kezelés a kiinduláshoz képest az alábbi átlagos változásokat eredményezte az éhomi plazmaszintben a placebóhoz képest: -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] az empagliflozin 10 mg esetén, -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] az empagliflozin 25 mg esetén és (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]) a placebo esetén. Ezt a hatást 24 hét után figyelték meg, és a 76. hétig fennmaradt.

### 2 órás postprandialis glükózszint

A metformin vagy metformin és egy szulfanilurea mellé kiegészítésként adott empagliflozin-kezelés a 2 órás postprandialis glükózszint (ételtolerancia teszt) klinikailag jelentős csökkenését eredményezte a 24. hétre (metformin mellé adva: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, metformin és szulfanilurea mellé adva: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Magas kiindulási HbA1c-értékű (>10%) betegek

Három 3. fázisú vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján a súlyos hyperglykaemiás betegek (N=184, átlagos kiindulási HbA1c érték: 11,15%) nyílt empagliflozin 25 mg kezelése a HbA1c érték klinikai szempontból jelentős, a kiinduláshoz képest 3,27%-os csökkenését eredményezte a 24. hétre; ezekben a vizsgálatokban nem volt placebo, illetve empagliflozin 10 mg kar.

### Testtömeg

Négy placebo-kontrollos vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján az empagliflozin-kezelés a testtömeg csökkenését eredményezte a 24. hétre (placebo esetében -0,24 kg, empagliflozin 10 mg esetén -2,04 kg és empagliflozin 25 mg esetén -2,26 kg), és ez a csökkenés az 52. héten is látható volt (placebo esetében -0,16 kg, empagliflozin 10 mg esetén -1,96 kg és

empagliflozin 25 mg esetén -2,25 kg).

## Vérnyomás

Az empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo kontrollos, 12 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték különböző antidiabetikumokat és legfeljebb 2 antihipertenzív gyógyszert szedő, 2-es típusú diabetesben és magas vérnyomásban szenvedő betegek bevonásával. A napi egyszeri empagliflozin-kezelés a HbA1c szint valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás, ambuláns vérnyomás-monitorozással meghatározott 24 órás átlagértékének statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (11. táblázat). Az empagliflozin-kezelés az ülő helyzetben mért szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenését eredményezte.

11. táblázat: Nem megfelelően beállított magas vérnyomás betegségben és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, empagliflozinnal végzett placebo-kontrollos vizsgálat hatásossági eredményei a 12. héten

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) a 12. héten<sup>1</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	7,90	7,87	7,92
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Különbség placebohoz képest <sup>1</sup> (95%-os CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>24 órás szisztolés vérnyomásérték a 12. héten<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	131,72	131,34	131,18
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Különbség placebohoz képest <sup>4</sup> (95%-os CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>24 órás diasztolés vérnyomásérték a 12. héten<sup>3</sup></b>			
Kiindulási érték (átlag)	75,16	75,13	74,64
Változás a kiindulási értékhez képest <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Különbség placebohoz képest <sup>5</sup> (95%-os CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> A teljes elemzési halmaz

<sup>1</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF – last observation carried forward) az antidiabetikus sürgősségkezelés miatti kizárás után

<sup>2</sup> A kiindulási HbA1c- és kiindulási eGFR-értékkel, valamint a földrajzi régióval és az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

<sup>3</sup> Utolsó észlelt adatok (LOCF – last observation carried forward) az antidiabetikus sürgősségi kezelés alkalmazása vagy az antihipertenzív sürgősségi kezelés megváltoztatása miatti kizárás után

<sup>4</sup> A kiindulási szisztolés vérnyomásértékkel, HbA1c- és eGFR-értékekkel, a földrajzi régióval, valamint az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

<sup>5</sup> A kiindulási diasztolés vérnyomásértékkel, HbA1c- és eGFR-értékekkel, a földrajzi régióval, valamint az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

\*p- érték<0,0001

\*\*p- érték<0,001

Négy placebo kontrollos vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján az empagliflozin-kezelés a szisztolés és a diasztolés vérnyomás csökkenését okozta a 24. hétre (a szisztolés érték változása empagliflozin 10 mg esetén -3,9 Hgmm és empagliflozin 25 mg esetén -4,3 Hgmm, placebo esetén -0,5 Hgmm, a diasztolés érték változása empagliflozin 10 mg esetén -1,8 Hgmm és empagliflozin 25 mg esetén -2,0 Hgmm, placebo esetén -0,5 Hgmm) a placebohoz képest, és ez a csökkenés az 52. héten is látható volt.



## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Jardiance vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségeit illetően 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az empagliflozin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges önkénteseken és 2-es típusú diabetesben szenvedőkön is. Orális alkalmazás után az empagliflozin gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációja a plazmában a bevétel után 1,5 órás medián  $t_{max}$  idő elteltével mérhető. Ezt követően a plazmakoncentráció bifázisos módon csökken, gyors eloszlási fázisban és viszonylag lassú terminális fázisban. Az empagliflozin napi egyszeri alkalmazása mellett dinamikus egyensúlyi állapotban a plazma átlagos AUC-értéke naponta egyszer adott 10 mg empagliflozin esetén 1870 nmol•h volt,  $C_{max}$ -értéke pedig 259 nmol/l, naponta egyszer adott 25 mg empagliflozin esetén az AUC-érték 4740 nmol•h volt, a  $C_{max}$ -érték pedig 687 nmol/l. Az empagliflozin szisztémás expozíciója dózisarányosan növekedett. Az empagliflozin egyetlen adagot követő, illetve dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak, ami lineáris farmakokinetikára utal. Az empagliflozin farmakokinetikájában nem volt klinikailag jelentős különbség az egészséges önkéntesek és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek között.

Ha a 25 mg-os empagliflozint magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés után vették be, akkor valamivel kisebb mértékű expozíciót figyeltek meg; az AUC-érték körülbelül 16%-kal, a  $C_{max}$ -érték körülbelül 37%-kal volt alacsonyabb az éhgyomorra történő gyógyszerbevétel után megfigyelthez képest. Az étel empagliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tekintették klinikailag jelentősnek, és az empagliflozin étkezéstől függetlenül bevehető.

### Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú látszólagos eloszlási térfogatot a populációs farmakokinetikai elemzés alapján 73,8 l-re becsülték. Egészséges önkénteseknek adott [ $^{14}$ C]-empagliflozin oldat orális alkalmazását követően a vörösvértestekbe történő akkumuláció körülbelül 37%, a plazmafehérjékhez való kötődés pedig 86% volt.

### Biotranszformáció

A humán plazmában nem voltak kimutathatók az empagliflozin fő metabolitjai, és a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit három glükuronid konjugátum volt (2-, 3- és 6-O glükuronid). Az egyes metabolitok szisztémás expozíciója kevesebb, mint 10%-a volt a gyógyszerrel összefüggésben lévő anyagok teljes mennyiségének. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin metabolizmusának elsődleges útja emberben az uridin-5'-difoszfoglükuronozil-transzferázok, az UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 és UGT1A9 általi glükuronidáció.

### Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az empagliflozin látszólagos terminális eliminációs felezési idejét 12,4 órára becsülték, a látszólagos orális clearance 10,6 l/óra volt. Az empagliflozin orális clearance-e esetében az inter-individuális variancia 39,1%, a reziduális variancia pedig 35,8% volt. Napi egyszeri adagolás mellett az empagliflozin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja az ötödik adag beadásával alakult ki. A féléletidőnek megfelelően a dinamikus egyensúlyi állapotban legfeljebb 22%-os akkumulációt figyeltek meg a plazma AUC érték alapján. Egészséges önkénteseknél orális [ $^{14}$ C]-empagliflozin oldat beadása után a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül 96%-a kiválasztódott a széklettel (41%) vagy a vizelettel (54%). A székletben megjelent, gyógyszerből származó radioaktivitás nagy részét a változatlan formájú gyógyszer tette ki, a vizeletbe kiválasztódott változatlan formájú kiindulási gyógyszer pedig a gyógyszerből származó radioaktivitás

körülbelül feléért volt felelős.

### Speciális betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (eGFR <30 – <90 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) és veseelégtelenségben/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében az empagliflozin AUC-értéke sorrendben körülbelül sorrendben 18%-kal, 20%-kal, 66%-kal, illetve 48%-kal nőtt, a normál veseműködésű egyénekhez viszonyítva. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában hasonló volt a közepes fokban károsodott veseműködésű és a veseelégtelenségben/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekénél, valamint a normál veseműködésű betegek esetében. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában körülbelül 20%-kal magasabb volt enyhe és súlyos fokban károsodott veseműködésű betegekénél, mint normál veseműködésű betegek esetében. A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az empagliflozin látszólagos oralis clearance-é az eGFR csökkenésével párhuzamosan csökken, ami a gyógyszerexpozíció növekedéséhez vezet.

#### *Májkárosodás*

A Child-Pugh osztályozás szerinti enyhe, közepes vagy súlyos fokban károsodott májműködésű betegekénél az empagliflozin AUC-értéke sorrendben körülbelül 23%-kal, 47%-kal, illetve 75%-kal, a C<sub>max</sub>-érték pedig sorrendben körülbelül 4%-kal, 23%-kal, illetve 48%-kal haladta meg a normál májműködésű betegekénél mérhető értékeket.

#### *Testtömeg index (BMI)*

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg indexnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára. Ebben az elemzésben 30, 35, illetve 45 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-értékű egyénekénél az AUC-értéket sorrendben 5,82%-kal, 10,4%-kal, illetve 17,3%-kal alacsonyabbnak becsülték, mint a 25 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-értékű egyénekénél.

#### *Nem*

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára.

#### *Rassz*

A populációs farmakokinetikai elemzésben a 25 kg/m<sup>2</sup>-es BMI értékű, ázsiai betegekénél az AUC-értéket 13,5%-kal becsülték magasabbnak, mint a nem ázsiai, 25 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-értékű betegek esetében.

#### *Idősek*

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az empagliflozin farmakokinetikáját leíró vizsgálatokat gyermekekénél nem végeztek.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási, reprodukcióra-, és korai embrionális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Rágcsálókön és kutyákon végzett hosszú távú toxicitási vizsgálatokban a toxicitás jeleit az empagliflozin klinikai adagjának 10-szeresének megfelelő vagy annál nagyobb dózisok esetén figyelték meg. A legtöbb toxicitási tünet a vizelettel történő glükózvesztés és az elektrolit egyensúlyzavarok következtében létrejövő, másodlagos farmakológiai hatásoknak felelt meg, például a testsúlycsökkenés és testzsír csökkenése, fokozott táplálékbevitel, hasmenés, dehydratio, csökkent szérumszint glükózszint valamint a fehérjemetabolizmus és a glükoneogenezis fokozódására utaló egyéb szérumszint paraméterek növekedése, a vizelettel kapcsolatos változások, pl. polyuria, glycosuria és

mikroszkópos elváltozások, például mineralizáció a vesékben, illetve néhány lágyszövetben és érsvövetben. A vesét érintő túlzott farmakológiai hatások mikroszkópos bizonyítékait, például a tubulusok dilatációját, valamint a tubulusokban és a medencében ásványi anyagok kiválását figyelték meg néhány fajban, a 25 mg-os empagliflozin adag klinikai AUC expozíciójának körülbelül 4-szeresénél.

Az empagliflozin nem genotoxikus.

Egy 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatban az empagliflozin nem növelte nőstény patkányokban a tumorok előfordulási gyakoriságát még a legnagyobb, a maximális klinikai AUC expozíció körülbelül 72-szeresének megfelelő 700 mg/kg/nap adag mellett sem. Hím patkányokban a legnagyobb adag mellett a kezeléssel összefüggő jóindulatú vascularis proliferatív elváltozásokat (haemangiómákat) írtak le a mesenterialis nyirokcsomókban, azonban napi 300 mg/kg-os – az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 26-szorosának megfelelő – dózis esetén erről nem számoltak be. Patkányokban 300 mg/kg/nap dózis fölött a herékben kialakuló intersticiális sejtes tumorok nagyobb előfordulási gyakoriságát észlelték, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának 18-szorosát jelentő, 100 mg/kg/nap adag esetén ilyen hatást nem észleltek. Patkányokban mindkét tumor gyakran előfordul, emberre nézve ennek jelentősége valószínűtlen.

Az empagliflozin nem növelte a tumorok előfordulási gyakoriságát nőstény egerekben napi 1000 mg/kg-ig terjedő adagokban, ami körülbelül az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 62-szeresének felel meg. Az empagliflozin napi 1000 mg/kg-os dózisban hím egerekben vesetumorokat idézett elő, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 11-szeresének megfelelő napi 300 mg/kg-os adag mellett ezt nem figyelték meg. Az ilyen tumorok kialakulási mechanizmusa a hím egerek vese kórfolyamatokra való természetes hajlamával és egy olyan metabolikus útvonallal függ össze, ami emberben nem jellemző. A hím egerekben kialakuló tumorok humán szempontból nem tekinthetők jelentősnek.

Az empagliflozin a terápiás dózisok alkalmazása után észlelhető humán expozíciót kellően meghaladó expozíciók mellett nem fejtett ki káros hatásokat a termékenységre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az organogenesis időszakában adott empagliflozin nem bizonyult teratogénnek. Az empagliflozin - csak az anyára nézve toxikus dózisban - patkányokban a végtagsontok meghajlását, nyulakban pedig fokozott embrionális veszteséget is előidézt.

Patkányokon végzett pre- és poszt-natális toxicitási vizsgálatok során az utódok csökkent súlygyarapodását figyelték meg az empagliflozin maximális klinikai expozíciója mintegy 4-szeresének megfelelő maternális expozíció mellett. Ilyen hatást az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett nem figyelték meg. Ennek az eredménynek a jelentősége az emberre nézve nem ismert.

Egy patkányokon végzett, juvenilis toxicitási vizsgálatban az empagliflozint a 21-től a 90. poszt-natális napig adagolták, és csak 100 mg/kg/nap adag esetén találtak nem káros, minimális-enyhe mértékű vesetubulus- és vesemedence-dilatációt a fiatal patkányokban. Ez az adag a 25 mg-os maximális klinikai adag körülbelül 11-szeresének felel meg. Ezek az elváltozások a 13 hetes gyógyszermentes regenerációs időszak végén már nem voltak észlelhetők.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Hidroxipropil-cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Talkum

Makrogol (400)

Sárga vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/alumínium egységadagos buboréksomagolás.

Csomagolási egységenként 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Jardiance 10 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 22.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger strasse 173.  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jardiance 10 mg filmtabletta  
empagliflozin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg empagliflozin filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 x 1 db filmtabletta  
10 x 1 db filmtabletta  
14 x 1 db filmtabletta  
28 x 1 db filmtabletta  
30 x 1 db filmtabletta  
60 x 1 db filmtabletta  
70 x 1 db filmtabletta  
90 x 1 db filmtabletta  
100 x 1 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jardiance 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**(Perforált) buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jardiance 10 mg tableta  
empagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Jardiance 25 mg filmtabletta  
empagliflozin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg empagliflozin filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 x 1 db filmtabletta  
10 x 1 db filmtabletta  
14 x 1 db filmtabletta  
28 x 1 db filmtabletta  
30 x 1 db filmtabletta  
60 x 1 db filmtabletta  
70 x 1 db filmtabletta  
90 x 1 db filmtabletta  
100 x 1 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jardiance 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**(Perforált) buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Jardiance 25 mg tableta  
empagliflozin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Jardiance 10 mg filmdoboz Jardiance 25 mg filmdoboz empagliflozin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jardiance és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jardiance szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jardiance-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jardiance-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Jardiance és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jardiance az empagliflozin nevű hatóanyagot tartalmazza, ami a vesékben található, nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) fehérje gátlása útján fejti ki hatását. Az SGLT2 azáltal akadályozza a glükóz vizelettel történő kiválasztódását, hogy visszaszívja azt a véráramba, amikor a vért a vesék megsűrítik. Ennek a fehérjének a gátlásával ez a gyógyszer a glükóz (vércukor), a nátrium (só) és a víz vizelettel való kiürülését okozza. A 2-es típusú cukorbetegsége miatt kialakult túl magas vércukorszint ezáltal csökken.

- A Jardiance a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére szolgál olyan felnőtt (18 éves és idősebb) betegeknél, akiknél a betegség nem tartható karban diétával és testmozgással.
- A Jardiance alkalmazható önmagában olyan betegeknél, akik nem szedhetnek metformint (a cukorbetegség kezelésére szolgáló másik gyógyszert).
- A Jardiance alkalmazható a cukorbetegség kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel együtt is. Ez lehet szájon át szedendő gyógyszer vagy injekcióban adott, mint az inzulin is.

Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által előírt diétát és testmozgást.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség a gének és az életmód összhatásának eredményeként alakul ki. Ha Ön 2-es típusú cukorbetegségben szenved, akkor hasnyálmirigye nem termel elég inzulint a vércukorszint szabályozásához, vagy a szervezete nem képes a termelt inzulint megfelelően felhasználni. Emiatt a

vérében megemelkedik a glükóz szintje, ami egészségügyi problémákhoz, például szívbetegséghez, vesebetegséghez, vaksághoz, illetve a végtagi keringés romlásához vezethet.

## 2. Tudnivalók a Jardiance szedése előtt

### Ne szedje a Jardiance-ot

- ha allergiás az empagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- arról, hogy mit tehet a kiszáradás megelőzése érdekében.
- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben szenved. Ez a típus általában fiatal korban kezdődik, és az inzulintermelés hiánya miatt alakul ki.
- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, rendkívüli szomjúságot, gyors és mély légvételeket, zavartságot, szokatlan aluszékonyságot vagy fáradékonyságot, édeskés szagú leheletet, a szájban jelentkező édes vagy fémest ízt, illetve a vizelet vagy a verejték szagának megváltozását tapasztalja, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy fájjon be a legközelebbi kórházba. Ezek a cukorbetegség kapcsán előforduló egyik probléma, a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, amit az úgynevezett „ketontestek” felszaporodása okoz a vizeletében vagy a vérében, és vizsgálatokkal mutatható ki. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata fokozott lehet hosszas koplalás, nagy mértékű alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatt megnövekedett inzulinigény esetén.
- ha súlyos vesebetegségben szenved – kezelőorvosa egy másik gyógyszert írhat fel Önnek.
- ha 75 éves vagy idősebb, akkor a gyógyszer okozta megnövekedett vizeletürítés miatt felborulhat a szervezetében a folyadékgyensúly, és fokozódhat a kiszáradás veszélye. A lehetséges tünetek a 4., „Lehetséges mellékhatások” című pont „dehidráció” pontja alatt vannak felsorolva.
- ha Ön 85 éves vagy idősebb, akkor ne szedje a Jardiance tablettát.
- hányás, hasmenés, láz esetén, vagy nem tud enni vagy inni. Ezek az állapotok kiszáradáshoz vezethetnek. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túl sok folyadékvesztés megelőzése érdekében megkéri, hogy hagyja abba a Jardiance szedését, amíg rendbe nem jön.
- ha súlyos, lázzal járó vese- vagy húgyúti fertőzésben szenved. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Jardiance szedését, amíg rendbe nem jön.

### Lábápolás

Minden cukorbeteg számára fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábait, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó tanácsait.

### Cukor megjelenése a vizeletben

A gyógyszer hatásmechanizmusa miatt a gyógyszer szedése során pozitívvá válik a cukor vizeletből történő kimutatására szolgáló vizsgálat eredménye.

### Gyermekek és serdülők

A Jardiance alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vizsgálatokat.

### Egyéb gyógyszerek és a Jardiance

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha vízhajtót (a szervezetből a víz eltávolítására szolgáló gyógyszert) szed. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Jardiance szedését. A túl sok folyadékvesztés lehetséges tünetei a 4., „Lehetséges mellékhatások” című pontban szerepelnek.

- ha a vércukorszint csökkentésére szolgáló más gyógyszereket is alkalmaz, például inzulint vagy szulfanilurea típusú gyógyszereket. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia) megelőzése érdekében csökkenteni fogja ezen egyéb gyógyszerek adagját.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Jardiance terhesség alatt nem alkalmazható. Nem ismert, hogy a Jardiance károsítja-e a magzatot. A Jardiance szoptatás alatt nem alkalmazható. Nem ismert, hogy a Jardiance kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Jardiance kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ha a Jardiance-ot a szulfanilureák csoportjába tartozó gyógyszerrel vagy inzulinnal együtt alkalmazzák, túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) okozhat, ami reszketést, verejtékezést és látászavarokat okozhat, ezáltal befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a Jardiance-kezelés ideje alatt szédülést tapasztal, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

### **A Jardiance laktózt tartalmaz.**

A Jardiance laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a Jardiance-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyit kell szedni a gyógyszerből?**

- A Jardiance kezdő adagja naponta egy 10 mg-os tablettá. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az adagot napi egyszer 25 mg-ra emeli.
- Ha veseproblémái vannak, akkor kezelőorvosa napi egyszer 10 mg-ra korlátozhatja az adagot.
- Kezelőorvosa az Önnek megfelelő hatáserősséget fogja felírni. Ne változtasson az adagon, kivéve, ha kezelőorvosa utasítja erre.

### **A gyógyszer bevétele**

- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- A tablettá étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.
- A tablettá a nap bármely szakában bevehető. Törekedjen rá azonban, hogy a tablettát minden nap ugyanabban az időpontban vegye be. Így könnyebben eszébe jut majd, hogy be kell vennie.

Kezelőorvosa a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerrel együtt is felírhatja a Jardiance-ot. A legjobb eredmény elérése érdekében minden gyógyszerét pontosan az orvos utasítása szerint szedje.

A diéta és a testmozgás elősegíti, hogy a szervezete jobban hasznosítsa a vérben található cukrot. Fontos, hogy a Jardiance szedése során betartsa a kezelőorvos által előírt diétát és testmozgást.

### **Ha az előírtnál több Jardiance-ot vett be**

Ha az előírtnál több Jardiance-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

### **Ha elfelejtette bevenni a Jardiance-ot**

Attól függ, hogy mit kell tennie, ha rájön, hogy elfelejtett bevenni egy tablettát, hogy mennyi idő van még hátra a következő adag bevételéig.

- Ha a következő adag 12 óra múlva vagy még később esedékes, akkor vegye be a Jardiance-ot, amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha azonban a következő adag bevételéig kevesebb, mint 12 óra van hátra, hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres Jardiance adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Jardiance alkalmazását**

Ne hagyja abba a Jardiance szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélte volna kezelőorvosával. Ha abbahagyja a Jardiance szedését, vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik:**

##### **Diabéteszes ketoacidózis, ritkán fordul elő (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)**

A diabéteszes ketoacidózis tünetei az alábbiak (lásd még a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot):

- a „ketontestek” emelkedett szintje a vizeletben vagy a vérben;
- gyors fogyás;
- hányinger vagy hányás;
- hasi fájdalom;
- rendkívüli szomjúság;
- gyors és mély légvételek;
- zavartság;
- szokatlan aluszékonyság vagy fáradékonyság;
- édeskés szagú lehelet, édes vagy fém íz a szájban, illetve a vizelet vagy verejték furcsa szaga.

Ezek a tünetek a vércukorszinttől függetlenül felléphetnek. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja Önnél a Jardiance-kezelést.

#### **Ha az alábbi mellékhatásokat észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:**

##### **Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

Ha a Jardiance-ot egy másik vércukorszint csökkentő gyógyszerrel, például szulfanilureával vagy inzulinnal együtt veszi be, akkor a túl alacsony vércukorszint kialakulásának kockázata fokozottá válik. Az alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak a következők:

- reszketés, verejtékezés, nagyfokú szorongás vagy zavartság, szapora szívverés
- rendkívüli éhség, fejfájás

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet, és mit kell tennie, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja. Ha az alacsony vércukorszint tüneteit észleli, akkor egyen szőlőcukorpasztillát, nagy cukortartalmú édességet vagy igyon gyümölcslevet. Ha lehetséges, mérje meg a vércukorszintjét, és helyezkedjen nyugalomba.

##### **Húgyúti fertőzés, gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

A húgyúti fertőzés tünetei az alábbiak:

- égő érzés vizeletürítéskor

- zavaros vizelet
- kismedencei vagy deréktáji fájdalom (a vesék érintettsége esetén)

Sürgető vagy gyakori vizeleti inger a Jardiance hatásmechanizmusából eredően is felléphet, azonban ezek húgyúti fertőzés tünetei is lehetnek. Ezért ha ezen tünetek fokozódását észleli, forduljon kezelőorvosához.

#### **Kiszáradás, nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)**

A kiszáradás jelei – melyek nem jellegzetesek – az alábbiak lehetnek:

- szokatlan szomjúságérzés
- felálláskor jelentkező ájulásérzés vagy szédülés
- ájulás vagy eszméletvesztés

#### **A Jardiance szedése alatt előforduló egyéb mellékhatások:**

Gyakori

- a nemi szervek gombás fertőzése
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizeletürítés vagy gyakrabban jelentkező vizeleti inger
- viszketés
- szomjúság
- a vérvizsgálatok a vérzsírok (koleszterin) szintjének emelkedésével kapcsolatos eltéréseket mutathatnak

Nem gyakori

- erőlködés vagy fájdalom vizeletürítéskor
- a vérvizsgálatok a veseműködéssel kapcsolatos eltéréseket mutathatnak (kreatinin vagy karbamid)
- a vérvizsgálatok a vörösvértestek mennyiségének (hematokrit) emelkedésével kapcsolatos eltéréseket mutathatnak

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül\* A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Jardiance-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy illetéktelen felbontás jelei láthatók rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Jardiance?

- A készítmény hatóanyaga az empagliflozin.
  - 10 vagy 25 mg empagliflozint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - tablettá mag: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pont végén „A Jardiance laktózt tartalmaz” című részben), mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát
  - filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, Makrogol (400), sárga vas-oxid (E172)

### Milyen a Jardiance külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Jardiance 10 mg filmtabletta kerek, halványsárga, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű tablettá, egyik oldalán „S10” jelöléssel, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátva. A tablettá átmérője 9,1 mm.

Jardiance 25 mg filmtablettá ovális, halványsárga, mindkét oldalán domború, tablettá, egyik oldalán „S25” jelöléssel, másik oldalán Boehringer Ingelheim logóval ellátva. A tablettá 11,1 mm hosszú és 5,6 mm széles.

A Jardiance filmtablettá PVC/alumínium adagonként perforált buborékcsoomagolásban kerül forgalomba. Csoomagolási egységei 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 illetve 100 x 1 filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Németország

### Gyártó

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Görögország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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



**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

#### **IV. melléklet**

#### **Tudományos következtetések**

## **Tudományos következtetések**

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorokat 2-es típusú cukorbetegknél alkalmazzák diéta és testmozgás mellett önmagukban vagy egyéb diabétesz gyógyszerekkel kombinálva.

2016 márciusában a kanagliflozin forgalomba hozatali engedély jogosultja arról értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált, folyamatban lévő, a kardiovaszkuláris eseményekkel kapcsolatos, CANVAS elnevezésű vizsgálatban a placebohoz képest a kanagliflozinnal kezelt alanyoknál az alsó végtagi amputációk száma hozzávetőleg megkétszereződött. Ezenfelül a vesével kapcsolatosan folyamatban lévő, a CANVAS-hoz hasonló populációt tanulmányozó CANVAS-R vizsgálat elemzése számbeli kiegyensúlyozatlanságot mutatott az amputációs eseményeket illetően.

Az Európai Gyógyszerügynökség által kapott információkon felül a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatok független adatfigyelő bizottsága (IDMC), amely hozzáfér valamennyi, a titkosítás alól feloldott, kardiovaszkuláris kimeneteli és biztonságossági adathoz, azt javasolta, hogy folytassák a vizsgálatot, tegyenek intézkedéseket a lehetséges kockázat minimalizálása érdekében, és megfelelően tájékoztassák a résztvevőket erről a kockázatról.

Az Európai Bizottság 2016. április 15-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett; felkérték a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára kifejtett hatást, hogy vizsgálja meg, hogy ez egy osztály probléma-e, és 2017. március 31-ig fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e, valamint szükség van-e időszakos intézkedésekre az ilyen gyógyszerek biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

2016. május 2-án az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) adtak ki az egészségügyi szakemberek részére, miszerint egy kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatban az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk előfordulási gyakorisága kétszer magasabb volt; ezenfelül hangsúlyozták a betegek felvilágosításának szükségességét a rutin megelőző lábápolás fontosságáról. A tájékoztatásban arra is megkérték az egészségügyi szakembereket, hogy mérlegeljék a kezelés felfüggesztését azoknál a betegeknél, akiknél amputációt megelőző események alakulnak ki.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy az osztályhatás nem zárható ki, mivel valamennyi SGLT2 inhibitor hatásmechanizmusa azonos, az amputáció kockázatának növekedéséhez vezető, lehetséges mechanizmus nem ismert, valamint jelenleg nem azonosítható a háttérben olyan ok, amely kizárólag a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekre lenne specifikus. Ennek következtében az Európai Bizottság 2016. július 6-án a jelen eljárás kiterjesztését kérte az SGLT2 inhibitorok osztályába tartozó, valamennyi engedélyezett készítményre.

## **A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése**

Az összes rendelkezésre álló adat mérlegelését követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a CANVAS és a CANVAS-R vizsgálatokban előforduló amputációkra vonatkozó, egyre több adat megerősíti a fokozott amputációs kockázatot a kanagliflozin alkalmazásával kapcsolatosan; nem valószínű, hogy az amputációs kockázatban a placebohoz képest a kanagliflozin kapcsán megfigyelt különbség véletlen egybeesés lenne. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.

A PRAC ezenfelül azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérben jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a

kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető. Az osztály minden tagjának azonos a hatásmódja, és nem létezik olyan igazolt háttérmechanizmus, amely a kanagliflozinra specifikus lenne. Ezért még nem világos az a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve.

A PRAC megjegyezte, hogy eddig csupán a kanagliflozin esetében vált nyilvánvalóvá a fokozott amputációs kockázat, azonban a dapagliflozinnal még folyamatban van egy nagy méretű kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálat (DECLARE), és az amputációs eseményeket nem jegyezték fel szisztematikusan az empagliflozinnal végzett, már befejezett kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban. Így jelenleg nem lehet megállapítani, hogy a fokozott amputációs kockázat osztályhatás-e vagy sem.

Ezért az összes benyújtott adat vizsgálatát követően, a fentiek tükrében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a fent felsorolt készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad, azonban úgy vélte, hogy indokolt valamennyi, engedélyezett SGLT2 inhibitor terméktájékoztatójának módosítása, az alsó végtagi amputációk kockázatáról szóló információk beillesztésével, valamint további farmakovigilanciái tevékenységek, amelyeknek szerepelniük kell a kockázatkezelési tervben. A CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokat 2017-ben, a CREDENCE és DECLARE vizsgálatokat pedig 2020-ban tervezik befejezni. Ezen vizsgálatok végleges elemzése a titkosítás feloldását követően további információkkal szolgál az SGLT2 inhibitorok előnyeiről és kockázatairól, különösen az alsó végtagi amputációk kockázatáról.

## **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást az A. mellékletben felsorolt készítmények vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, a 2-es típusú cukorbetegség miatt SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknél az alsó végtagi amputáció kockázatával kapcsolatos adatok összességét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokból az amputációra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok megerősítik, hogy a kanagliflozin kezelés hozzájárulhat az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk fokozott kockázatához.
- A PRAC továbbá azon a véleményen volt, hogy a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve, még nem világos.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérben jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető.
- A PRAC megállapította, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az ilyen eseményekre vonatkozó adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.
- A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy a kockázat egy potenciális osztályhatás lehet.
- Mivel az eseményekhez potenciálisan hozzájáruló, általános amputációs kockázati tényezőkön felül nem lehetett specifikus kockázati tényezőket azonosítani, a PRAC azt javasolta, hogy az amputáció megelőzése céljából általános tanácsként fel kell hívni a betegek figyelmét a rutin megelőző lábápolásra és a megfelelő hidráltás fenntartására.

- A PRAC ezért azon a véleményen volt, hogy az alsó végtagi amputáció kockázatát valamennyi, az A mellékletben felsorolt készítmény terméktájékoztatójába bele kell foglalni egy figyelmeztetéssel együtt, amely hangsúlyozza az egészségügyi szakemberek és a betegek számára a rutin megelőző lábápolás fontosságát. A kanagliflozinra vonatkozó figyelmeztetés azt az információt is tartalmazza, hogy az amputációt megelőző események jelentkezése esetén mérlegelhető a kezelés felfüggesztése. A kanagliflozin esetében az alsó végtagi (főként lábujj) amputációkat gyógyszer-mellékhatásként is beillesztették a terméktájékoztatóba.
- A PRAC továbbá úgy vélte, hogy további információkat kell gyűjteni az amputációs eseményekről a klinikai vizsgálatokban megfelelő esettanulmány formanyomtatványokkal, a forgalomba hozatal utáni eseteknél utánkövető kérdőívekkel, az amputációt megelőző eseményekre vonatkozóan gyakori MedDRA preferált kifejezés listák alkalmazásával, valamint nagy méretű vizsgálatok, köztük kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok, megfelelő metaanalízisei révén. Minden kockázatkezelési tervet ennek megfelelően kell frissíteni, amelyhez a megfelelő módosítást az Európai Bizottság határozatát követő egy hónapon belül kell benyújtani.

Ennek eredményeképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az A mellékletben felsorolt, SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai, valamint a kockázatkezelési terve foglalandó, további farmakovigilanciái tevékenységek mellett.

Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a fent felsorolt, és az A. mellékletben megtalálható gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása indokolt, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

### ***Átfogó következtetés***

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.