

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jardiance 10 mg plėvele dengtos tabletės

Jardiance 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Jardiance 10 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje tabletėje yra 10 mg empagliflozino (*Empagliflozinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje tabletėje yra laktozės monohidrato, atitinkančio 154,3 mg bevandenės laktozės.

Jardiance 25 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje tabletėje yra 25 mg empagliflozino (*Empagliflozinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje tabletėje yra laktozės monohidrato, atitinkančio 107,4 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Jardiance 10 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra apvalios, šviesiai geltonos, abipus išgaubtos, dengtos plėvele, suapvalintais kraštais.

Vienoje jų pusėje įspaustas užrašas „S10“, kitoje – Boehringer Ingelheim simbolis (tabletės skersmuo: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra ovalios, šviesiai geltonos, abipus išgaubtos, dengtos plėvele. Vienoje jų pusėje įspaustas užrašas „S25“, kitoje – Boehringer Ingelheim simbolis (tabletės ilgis: 11,1 mm, plotis: 5,6 mm).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jardiance skirtas nepakankamai kontroliuojamu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems gydyti, kaip priedas prie dietos ir fizinio krūvio

- kaip monoterapija, kai gydymas metforminu laikomas netinkamu dėl netoleravimo
- kaip priedas prie kitų, cukriniam diabetui gydyti vartojamų, vaistinių preparatų.

Tyrimų duomenys apie derinius, poveikį glikemijos kontrolei ir širdies ir kraujagyslių reiškiniams bei apie tirtas populiacijas pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama empagliflozino dozė monoterapijai ir papildomam kombinuotam gydymui kartu su kitais vaistiniais preparatais, skirtais gydyti cukrinį diabetą, – 10 mg 1 kartą per parą. Pacientams, kurie toleruoja 10 mg kartą per parą empagliflozino dozę, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) ≥ 60 ml/min./1,73 m² ir kuriems reikalinga didesnė glikemijos kontrolė, dozė gali būti padidinta iki 25 mg kartą per parą. Maksimali paros dozė yra 25 mg (žr. toliau ir 4.4 skyrių).

Empaglifloziną derinant su sulfonilkarbamidu arba su insulinu, galima svarstyti tikslingumą sumažinti insulino ar sulfonilkarbamido dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Specialios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Dėl veikimo mechanizmo pobūdžio empagliflozino glikeminis veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos. Pacientams, kurių aGFG ≥ 60 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas ≥ 60 ml/min., dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių aGFG < 60 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas < 60 ml/min., empagliflozino negalima pradėti vartoti. Empaglifloziną toleruojantiems pacientams, kurių aGFG nuolat nukrenta žemiau 60 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas žemiau 60 ml/min., empagliflozino dozė turi būti pakoreguota arba išlaikyta, kad ji būtų 10 mg kartą per parą. Empagliflozino vartojimą reikia nutraukti, jeigu aGFG pastoviai yra mažesnis negu 45 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas nuolat yra žemiau 45 ml/min. (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Empagliflozino negalima vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba pacientams, kuriems taikoma dializė, nes jo veiksmingumas šiems pacientams nėra tikėtinas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, empagliflozino ekspozicija yra padidėjusi. Pacientų, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, gydymo empagliflozinu patirties yra nedaug, todėl jo nerekomenduojama skirti šiai populiacijai (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Remiantis amžiumi dozės koreguoti nerekomenduojama. Reikia atsižvelgti į padidėjusį hipovolemijos pavojų 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). 85 metų ir vyresniems pacientams pradėti gydymą empagliflozinu nerekomenduojama, nes nepakanka gydymo patirties (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Empagliflozino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabletes galima vartoti valgant arba kitu laiku, reikia nuryti visą tabletę užgeriant vandeniu. Jeigu dozė praleidžiama, ją pacientas turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią dieną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Jardiance negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ar diabetinei ketoacidozei gydyti.

Diabetinė ketoacidozė

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus, pacientams, gydytiems SGLT2 inhibitoriais, įskaitant empaglifloziną. Kai kuriais atvejais ši būklė pasireiškė netipiškai, tik nedaug padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje, mažiau kaip 14 mmol/l (250 mg/dl). Nežinoma, ar DKA labiau tikėtina pasireikšti vartojant didesnes empagliflozino dozes.

Atsiradus tokiems nespecifiniams simptomams, kaip pykinimas, vėmimas, anoreksija, pilvo skausmas, smarkus troškulys, pasunkėjęs kvėpavimas, sumišimas, neįprastas nuovargis ar mieguistumas, reikia pagalvoti apie diabetinės ketoacidozės riziką. Jei atsiranda šie simptomai, pacientus reikia nedelsiant ištirti dėl ketoacidozės, nežiūrint į tai, koks gliukozės kiekis yra kraujyje.

Pacientams įtarus ar diagnozavus DKA, reikia tuoj pat nutraukti gydymą empagliflozinu.

Pacientams, kurie hospitalizuoti dėl didesnės chirurginės procedūros ar dėl sunkios ūmios ligos, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą empagliflozinu galima vėl pradėti tada, kai paciento būklė stabilizuosis.

Prieš pradėdant skirti empaglifloziną, reikia apsvarstyti paciento ligos istorijos veiksnius, kurie gali predisponuoti ketoacidozę.

Didesnis DKA pavojus gali būti pacientams, kurie turi mažą beta ląstelių funkcinę rezervą (pvz., 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kurių C peptido kiekis mažas, ar suaugusieji, sergantys latentiniu autoimuniniu cukriniu diabetu (LADA) ar sirgę pankreatitu), pacientams, sergantiems ligomis, dėl kurių apribojamas maitinimasis ar yra sunki dehidracija, pacientams, kuriems sumažinta insulino dozė, ir pacientams, kuriems yra padidintas insulino poreikis dėl ūmios ligos, operacijos ar alkoholizmo. Tokiems pacientams SGLT2 inhibitorius reikia skirti atsargiai.

Pacientų, kuriems gydant SGLT2 inhibitoriais pasireiškė DKA, nerekomenduojama vėl pradėti gydyti SGLT2 inhibitoriais, nebent būtų nustatytas ir pašalintas kitas aiškus provokuojantis veiksnys.

Pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, empagliflozino saugumas ir veiksmingumas nenustatyti ir todėl jis neturi būti vartojamas 1 tipo cukriniam diabetui gydyti. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi SGLT2 inhibitoriais, DKA pasireiškė dažnai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių aGFG yra mažesnis nei 60 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas < 60 ml/min., Jardiance negalima pradėti vartoti. Pacientams, kurie toleruoja empaglifloziną, kurių aGFG nuolat nukrenta žemiau 60 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas < 60 ml/min., empagliflozino dozė turi būti pakoreguota arba išlaikyta, kad ji būtų 10 mg kartą per parą. Empagliflozino vartojimą reikia nutraukti pacientams, kurių aGFG yra nuolat mažesnis nei 45 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas nuolat yra mažesnis nei 45 ml/min. Empagliflozino negalima vartoti pacientams, sergantiems GSIL, arba pacientams, kuriems taikoma dializė, nes jo veiksmingumas šiems pacientams nėra tikėtinas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Dėl veikimo mechanizmo pobūdžio empagliflozino glikeminis veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos. Todėl rekomenduojama įvertinti inkstų funkciją:

- Prieš pradėdant gydyti empagliflozinu ir periodiškai gydymo metu, t. y., bent kartą metuose (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

- Prieš pradėdant kartu gydyti bet koku vaistiniu preparatu, kuris gali neigiamai veikti inkstų funkciją.

Kepenų pažeidimas

Empagliflozino klinikinių tyrimų metu nustatyti kepenų pažeidimo atvejai. Priežastinio ryšio tarp empagliflozino ir kepenų pažeidimo nenustatyta.

Padidėjęs hematokritas

Gydant empaglifloziniu pastebėtas hematokrito padidėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Senyvi žmonės

Empagliflozino poveikis gliukozės išskyrimui su šlapimu yra susijęs su osmosine diureze, kuri gali veikti hidratacijos būklę. 75 metų ir vyresniems pacientams gali būti padidėjęs hipovolemijos pavojus. Šiems pacientams, gydytiems empaglifloziniu, palyginti su gavusiais placebo, dažniau pasireiškė nepageidaujamos hipovolemijos reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Todėl, reikia atkreipti ypatingą dėmesį į skysčių suvartojimą kartu skiriant vaistinius preparatus, kurie gali sąlygoti hipovolemiją (pvz., diuretikus, AKF inhibitorius). 85 metų ir vyresnių pacientų gydymo patirtis yra ribota. Šios populiacijos nerekomenduojama pradėti gydyti empaglifloziniu (žr. 4.2 skyrių).

Hipovolemijos pavojus

Remiantis SGLT-2 inhibitorių veikimo būdu, terapinę gliukozuriją lydinti osmosinė diurezė gali nedaug sumažinti kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių). Todėl empaglifloziną reikia skirti atsargiai tiems pacientams, kuriems jo sukeltas kraujospūdžio kritimas gali būti pavojingas, pvz., pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių liga, pacientams, gydomiems nuo hipertenzijos, kuriems yra buvusi hipotenzija, arba 75 metų ir vyresniems pacientams.

Esant būklėms, dėl kurių galima prarasti skysčių (pvz., sergant virškinimo trakto liga), rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kurie vartoja empaglifloziną, skysčio tūrį (pvz., atlikti medicininės apžiūras, matuoti kraujospūdį, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokritą) ir elektrolitų pusiausvyrą. Reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą empaglifloziniu, kol nebus sunormalintas skysčio kiekis.

Šlapimo takų infekcinės ligos

Grupėje placebo kontroliuojamų dvigubai koduotų nuo 18 iki 24 savaičių trukmės tyrimų bendras šlapimo takų infekcinių ligų, nustatytų kaip nepageidaujami reiškiniai, dažnis pacientams, gydytiems 25 mg empagliflozino ir vartojusiems placebo, buvo panašus ir didesnis pacientams, gydytiems 10 mg empagliflozino (žr. 4.8 skyrių). Lyginant su placebo, komplikuočių šlapimo takų infekcinių ligų (įskaitant sunkias šlapimo takų infekcines ligas pielonefritą ar urosepsį) dažnis pacientams, gydytiems empaglifloziniu ir vartojusiems placebo, buvo panašus. Vis dėlto, pacientams, kuriems pasireiškė komplikotos šlapimo takų infekcinės ligos, reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą empaglifloziniu.

Apatinių galūnių amputacijos

Ilgalaikių tebevykstančių klinikinių tyrimų su su kitais SGLT2 inhibitoriais metu stebėtas padidėjęs apatinių galūnių amputacijų (daugiausia kojų pirštų) skaičius. Nežinoma, ar tai yra vaistų klasės poveikis. Kaip ir visiems diabetu sergantiems pacientams, svarbu pacientams patarti, kaip profilaktiškai prižiūrėti pėdas.

Širdies nepakankamumas

Patyrimas ligoniams, sergantiems I-II klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją širdies nepakankamumu, yra ribotas ir empagliflozino vartojimo pacientams, sergantiems NYHA III-IV klasės širdies nepakankamumu, klinikinių tyrimų neatlikta. EMPA-REG OUTCOME tyrimo pradžioje 10,1 % pacientų turėjo širdies nepakankamumą. Šių pacientų grupėje mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjimas atitiko sumažėjimą bendroje tyrimo populiacijoje.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl veikimo mechanizmo pobūdžio, pacientų, vartojančių Jardiance, gliukozės šlapime tyrimo rezultatas bus teigiamas.

Laktozė

Tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Empagliflozinas gali papildyti diurezinį tiazidų ir kilpinių diuretikų poveikį ir padidinti dehidracijos bei hipotenzijos pavojų (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamidas, gali padidinti hipoglikemijos pavojų. Todėl empaglifloziną derinant su insulinu ar su insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, jų arba insulino dozę gali prireikti mažinti, kad sumažėtų hipoglikemijos pavojus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis empagliflozinui

In vitro duomenys rodo, kad žmonių organizme pagrindinis empagliflozino metabolizmo būdas yra gliukuronizavimas veikiant uridino 5'-difosfoliukuronoziltransferazėms UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ir UGT2B7. Empagliflozinas yra reabsorbcijos nešiklių OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3, bet ne OAT1 ir OCT2, žmogaus organizme substratas. Empagliflozinas yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas.

Empaglifloziną skiriant kartu su probenecidu, UGT fermentų ir OAT3 inhibitoriumi, 26 % padidėja didžiausia empagliflozino koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) ir 53 % padidėja plotas po koncentracijos–laiko kreive (AUC). Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Empagliflozino UGT sužadinantis poveikis nebuvo tirtas. Reikia vengti vartoti kartu su žinomais UGT fermentų induktoriais dėl galimos sumažėjusio veiksmingumo rizikos.

Sąveikos su gemfibroziliu, OAT3 ir OATP1B1/1B3 nešiklių inhibitoriumi *in vitro*, tyrimas parodė, kad pavartojus kartu empagliflozino C_{max} padidėjo 15 % ir AUC – 59 %. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Skiriant kartu su rifampicinu, dėl jo sukkelto OATP1B1/1B3 nešiklių slopinimo, empagliflozino C_{max} padidėjo 75 %, o AUC – 35 %. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Skiriant kartu su verapamilium, kuris yra P-gp inhibitorius, arba be jo, empagliflozino ekspozicija buvo panaši, kas rodo, jog P-gp slopinimas neturi kliniškai reikšmingo poveikio empagliflozinui.

Sąveikos tyrimai rodo, kad kartu vartojamas metforminas, glimepiridas, pioglitazonas, sitagliptinas, linagliptinas, varfarinas, verapamilis, ramiprilis, simvastatinas, torazemidas ir hidrochlorotiazidas empagliflozino farmakokinetikai įtakos nedarė.

Empagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Remiantis tyrimais *in vitro*, empagliflozinas neslopina, neinaktyvina ir nesužadina CYP450 izoformų. Empagliflozinas neslopina UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ar UGT2B7. Todėl

empagliflozino sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, susijusios su pagrindinėmis CYP450 ir UGT izoformoms ir kartu skiriamais šių fermentų substratais, nesitikima.

Empagliflozinas, vartojamas terapinėmis dozėmis, neslopina P-gp. Remiantis tyrimais *in vitro*, manoma, kad empagliflozino ir vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, sąveikos pasireikšti neturėtų. Kartu su empaglifloziniu skiriant digoksiną, P-gp substratą, digoksino AUC padidėjo 6 %, o C_{max} – 14 %. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Empagliflozinas *in vitro*, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms kraujo plazmoje, reabsorbcijos nešiklių žmogaus organizme, pvz., OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3 neslopina, todėl manoma, kad sąveika su šių reabsorbcijos nešiklių substratais yra neįtikėtina.

Sąveikos tyrimai, atlikti su sveikais savanoriais, rodo, kad empagliflozinas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio metformino, glimepirido, pioglitazono, sitagliptino, linagliptino, simvastatino, varfarino, ramiprilio, digoksino, diuretikų ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie empagliflozino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad vėlyvuju vaisingumo laikotarpiu labai nedidelis kiekis empagliflozino prasiskverbia per placentą, bet tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio ankstyvajam embriono vystymuisi nerodo. Tačiau tyrimai su gyvūnais parodė nepageidaujamą poveikį atsivestų jauniklių vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Kaip atsargumo priemonė, nėštumo laikotarpiu Jardiance vartojimo geriau vengti.

Žindymas

Duomenų apie empagliflozino išskyrimą į motinos pieną nėra. Esami toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad empagliflozinas išskiriamas į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Jardiance žindymo metu turi būti nevartojamas.

Vaisingumas

Jardiance poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jardiance gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti, kad vairuodami ir valdydami mechanizmus imtųsi atsargumo priemonių hipoglikemijai išvengti, ypač tuomet, kai Jardiance vartojamas kartu su sulfonilkarbamide ir (arba) insulinu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tyrimuose, kuriuose buvo vertinamas empagliflozino saugumas, iš viso dalyvavo 15 582 pacientai, sergantys 2 tipo diabetu, iš kurių 10 004 pacientai vartojo empaglifloziną vieną arba derinant su metforminu, sulfonilkarbamide, pioglitazonu, DPP-4 inhibitoriais ar insulinu.

6 placebo kontroliuojamuose tyrimuose, trukusiuose nuo 18 iki 24 savaičių, dalyvavo 3 534 pacientai, iš kurių 1 183 vartojo placebo, 2 351 – empaglifloziną. Empaglifloziniu gydomiems pacientams bendras nepageidajamų reiškinių dažnis buvo panašus į dažnį placebo vartojusiems pacientams. Dažniausiai pastebėta nepageidaujama reakcija buvo hipoglikemija, kai kartu buvo vartojamas sulfonilkarbamide arba insulinas (žr. atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimą).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, vartojusiems empaglifloziną placebo kontroliuojamuose tyrimuose, yra suklasifikuotos pagal organų sistemų klases bei MedDRA apibrėžtus terminus, išvardytos toliau esančioje lentelėje (žr. 1 lentelę).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal absoliutų dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos placebo kontroliuojamų tyrimų metu

| Organų sistemų klasė | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas | Retas |
|--|--|--|--|--------------------------------------|
| <i>Infekcinės ligos ir infestacijos</i> | | Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kita lytinių organų infekcinė liga ^a Šlapimo takų infekcinės ligos ^a | | |
| <i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i> | Hipoglikemija (kai kartu buvo vartojamas sulfonilkarbamidas arba insulinas) ^a | Troškulys | | Diabetinė ketoacidozė ^{*,b} |
| <i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i> | | Niežulys (generalizuotas) | | |
| <i>Kraujagyslių sutrikimai</i> | | | Hipovolemija ^a | |
| <i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i> | | Padažnėjęs šlapinimasis ^a | Dizurija | |
| <i>Tyrimai</i> | | Padidėjusi lipidų koncentracija kraujo serume ^c | Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje / sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis ^a Padidėjęs hematokritas ^d | |

^a papildoma informacija pateikta toliau esančiuose poskyriuose

^b gauta po vaistinio preparato registracijos

^c Vartojant 10 ir 25 mg empagliflozino, palyginti su placebo, vidutinis procentinis padidėjimas nuo pradinių verčių buvo toks: bendro cholesterolio atitinkamai 4,9 % ir 5,7 %, palyginti su 3,5 %; DTL cholesterolio atitinkamai 3,3 % ir 3,6 %, palyginti su 0,4 %; MTL cholesterolio atitinkamai 9,5 % ir 10,0 %, palyginti su 7,5 %; trigliceridų atitinkamai 9,2 % ir 9,9 %, palyginti su 10,5 %.

^d Vidutiniai hematokrito pokyčiai nuo pradinių verčių buvo atitinkamai 3,4 % ir 3,6 % vartojant 10 ir 25 mg empagliflozino, lyginant su 0,1 % vartojant placebo. EMPA-REG OUTCOME tyrime hematokrito vertės grįžo į pradines praėjus 30 dienų tolesnio stebėjimo laikotarpiui po gydymo nutraukimo.

^e žr. 4.4 skyrių

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Atitinkamuose tyrimuose hipoglikemijos dažnis priklausė nuo foninio gydymo ir buvo panašus vartojusiems empaglifloziną ir placebo kaip monoterapijos, taip ir gydymo metforminu papildymo, gydymo pioglitazonu su metforminu arba be jo papildymo, gydymo linagliptinu ir metforminu

papildymo metu, skiriant papildomai prie pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirto gydymo bei derinant empaglifloziną su metforminu anksčiau negydytiems pacientams lyginant su gydytais empagliflozinu ir metforminu kaip atskirais komponentais. Pastebėtas padidėjęs dažnis, kai buvo skiriama kaip gydymo metforminu ir sulfonilkarbamidu papildymas (10 mg empagliflozino: 16,1 %, 25 mg empagliflozino: 11,5 %, placebo: 8,4 %), baziniogydymo insulinu kartu su metforminu arba be jo ir kartu su sulfonilkarbamidu arba be jo papildymas (10 mg empagliflozino: 19,5 %, 25 mg empagliflozino: 28,4 %, placebo: 20,6 % pradinio 18 savaičių gydymo metu, kai insulino negalima koreguoti; 10 mg ir 25 mg empagliflozino: 36,1 %, placebo: 35,3 % 78 savaičių tyrimo metu) ir kaip kasdien po kelis kartus vartojamo insulino su ar be metformino papildymas (10 mg empagliflozino: 39,8 %, 25 mg empagliflozino: 41,3 %, placebo: 37,2 % pradinio 18 savaičių gydymo metu, kai negalima koreguoti insulino; 10 mg empagliflozino: 51,1 %, 25 mg empagliflozino: 57,7 %, placebo: 58 % per 52 savaičių trukmės tyrimą).

Didesnė hipoglikemija (atvejai, reikalaujantys pagalbos)

Didesnės hipoglikemijos dažnio padidėjimo nenustatyta vartojusiems empaglifloziną, palyginti su placebo, kaip monoterapijos metu, taip ir gydymo metforminu papildymo, gydymo pioglitazonu su metforminu arba be jo papildymo, gydymo linagliptinu ir metforminu papildymo metu, skiriant papildomai prie pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirto gydymo bei derinant empaglifloziną su metforminu anksčiau negydytiems pacientams lyginant su gydytais empagliflozinu ir metforminu kaip atskirais komponentais. Pastebėtas padidėjęs dažnis, kai buvo skiriama kaip gydymo baziniu insulinu su metforminu arba be jo ir su sulfonilkarbamidu arba be jo papildymas (10 mg empagliflozino: 0 %, empagliflozinas 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % pradinio 18 savaičių gydymo metu, kai insulino negalima koreguoti; 10 mg empagliflozino: 0 %, 25 mg empagliflozino: 1,3 %, placebo: 0 % 78 savaičių tyrimo metu) ir kaip kasdien po kelis kartus vartojamo insulino su ar be metformino papildymas (10 mg empagliflozino 1,6 %, 25 mg empagliflozino: 0,5 %, placebo: 1,6 % pradinio 18 savaičių gydymo metu, kai negalima koreguoti insulino, ir per 52 savaičių trukmės tyrimą).

Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kita lytinių organų infekcinė liga^a

Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitos lytinių organų infekcinės ligos buvo pastebėtos dažniau pacientėms, gydytoms empagliflozinu (10 mg empagliflozino: 4,0 %, 25 mg empagliflozino: 3,9 %) negu vartojusioms placebo (1,0 %). Šios infekcinės ligos dažniau pasireiškė moterims, gydytoms empagliflozinu, negu vartojusioms placebo, o tarp vyrų dažnio skirtumas buvo mažesnis. Lytinių organų infekcinės ligos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo.

Padažnėjęs šlapinimasis^a

Padažnėjęs šlapinimasis (įskaitant iš anksto apibrėžtus terminus: polakiuriją, poliuriją ir nokturiją) buvo pastebėtas dažniau pacientams, gydytiems empagliflozinu (10 mg empagliflozino: 3,5 %, 25 mg empagliflozino: 3,3 %) negu vartojusiems placebo (1,4 %). Padažnėjęs šlapinimasis daugiausiai buvo nedidelio ar vidutinio intensyvumo. Nokturijos dažnis vartojusiems placebo ir empaglifloziną buvo panašus (< 1 %).

Šlapimo takų infekcinės ligos

Bendras šlapimo takų infekcinių ligų, kaip nepageidaujamų reiškinių, dažnis pacientams, gydytiems 25 mg empagliflozino ir vartojusiems placebo buvo panašus (7,0 % ir 7,2 %) ir didesnis pacientams, gydytiems 10 mg empagliflozino (8,8 %). Šlapimo takų infekcinė liga ir vartojant placebo, ir empaglifloziną, panašiu dažniu pasireiškė tiems pacientams, kurie anksčiau sirgo lėtinėmis ar besikartojančiomis šlapimo takų infekcinėmis ligomis. Šlapimo takų infekcinių ligų sunkumas (lengvos, vidutinio sunkumo, sunkios) buvo panašus ir gydytiems empagliflozinu, ir vartojusiems placebo pacientams. Šlapimo takų infekcinės ligos dažniau pasireiškė moterims, gydytoms empagliflozinu, negu vartojusioms placebo, o tarp vyrų dažnio skirtumo nebuvo.

Hipovolemija

Bendras hipovolemijos dažnis (įskaitant iš anksto apibrėžtus terminus: sumažėjusį kraujo spaudimą (ambulatoriškai), sumažėjusį sistolinį kraujospūdį, dehidraciją, hipotenziją, hipovolemiją, ortostatinę hipotenziją ir apalpimą) buvo panašus pacientams, gydytiems empagliflozinu (10 mg empagliflozino: 0,6 %, 25 mg empagliflozino: 0,4 %) ir vartojusiems placebo (0,3 %). Hipovolemija dažniau

pasireiškė 75 metų ir vyresniems pacientams, gydytiems empagliflozinu 10 mg (2,3 %) ar empagliflozinu 25 mg (4,3 %), negu vartojusiems placebo (2,1 %).

Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje / sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis

Bendras pacientų, kuriems buvo padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis, dažnis buvo panašus tarp empaglifloziną vartojusių ir placebo vartojusių pacientų (padidėjęs kreatinino kiekis: vartojusiems empagliflozino 10 mg – 0,6%, vartojusiems empagliflozino 25 mg – 0,1%, vartojusiems placebo – 0,5%; sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis: vartojusiems empagliflozino 10 mg – 0,1%, vartojusiems empagliflozino 25 mg – 0%, vartojusiems placebo – 0,3%). Pradinis kreatinino kiekio padidėjimas ir pradinis apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas pacientams, gydytiems empagliflozinu, paprastai buvo laikinas tęsiant gydymą arba grįždavo į normą nutraukus gydymą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams skiriant iki 800 mg vienkartinės empagliflozino dozės (t. y., 32 kartus didesnes už didžiausią rekomenduojamą paros dozę) ir iki 100 mg daugkartinės empagliflozino paros dozės (t. y., 4 kartus didesnes už didžiausią rekomenduojamą paros dozę) pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, toksinio poveikio nepastebėta. Empagliflozinas padidino gliukozės išskyrimą į šlapimą, dėl to padidėjo šlapimo kiekis. Nustatytas šlapimo kiekio padidėjimas nepriklausė nuo dozės ir nebuvo kliniškai reikšmingas. Patirties vartojant žmonėms didesnes negu 800 mg dozės nėra.

Gydymas

Perdozavus reikia pradėti taikyti gydymą, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Empagliflozino šalinimas hemodializės būdu netirtas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo cukrinio diabeto, kiti gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas – A10BX12

Veikimo mechanizmas

Empagliflozinas yra grįžtamas, labai stiprus (IC_{50} iš 1,3 nmol) ir selektyvus konkurencinis natrio–gliukozės antrojo vienakrypčio nešiklio 2 (SGLT2) inhibitorius. Empagliflozinas neslopina kitų gliukozės nešiklių, kurie perneša gliukozę į periferinius audinius ir yra 5000 kartų selektyvesnis SGLT2 nešikliui nei SGLT1, pagrindiniam nešikliui, atsakingam už gliukozės absorbciją žarnose. SGLT2 raiška ypač didelė inkstuose, kituose audiniuose jo raiškos visiškai nėra arba ji labai maža. Jis, kaip svarbiausias nešiklis, yra atsakingas už gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, organizme didesni gliukozės kiekiai yra filtruojami ir reabsorbuojami.

Empagliflozinas, sumažindamas gliukozės reabsorbciją inkstuose, pagerina glikemijos kontrolę pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu. Gliukozės kiekis, pašalinamas iš inkstų šiuo mechanizmu, priklauso nuo gliukozės koncentracijos kraujyje ir nuo GFG. SGLT2 slopinimas pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, sąlygoja gliukozės pertekliaus išskyrimą į šlapimą. Be to, pradėjus gydyti empaglifloziniu padidėja natrio išskyrimas ir dėl to atsiranda osmozinė diurezė bei sumažėja intravaskulinis tūris.

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, gliukozės išskyrimas į šlapimą padidėja tuoj pat pavartojus pirmąją dozę empagliflozino ir nepertraukiamai tęsiasi per 24 valandų dozavimo laikotarpį. Padidėjęs gliukozės išskyrimas į šlapimą išliko 4 savaitių gydymo laikotarpio pabaigoje ir vidutiniškai sudarė 78 g per parą. Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, dėl padidėjusio gliukozės išskyrimo į šlapimą tuoj pat sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje.

Empagliflozinas pagerina gliukozės kiekį kraujo plazmoje nevalgius ir po valgio. Empagliflozino veikimo mechanizmas nepriklauso nuo beta ląstelių veikimo ir insulino metabolizmo, todėl yra mažas hipoglikemijos pavojus. Buvo stebimas reikšmingas pakaitinių beta ląstelių funkcijos žymenų, įskaitant kasos beta ląstelių funkcijos homeostazės modelio įvertinimą (HOMA-β), pagerėjimas. Be to, gliukozės šalinimas sukelia kalorijų netekimą, susijusį su riebalų netekimu ir kūno svorio mažėjimu. Empagliflozino sukeltą gliukozuriją lydi diurezė, kuri gali sukelti pastovų nedidelį kraujospūdžio sumažėjimą. Vartojant empaglifloziną stebimos gliukozurija, natriurezė ir osmozinė diurezė gali turėti įtakos gerinant pasekmes širdies ir kraujagyslių sistemai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Glikemijos kontrolės pagerinimas ir sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis ir mirtingumo nuo jų sumažinimas yra neatskiriamos 2 tipo cukrinio diabeto gydymo dalys.

Glikemijos kontrolės veiksmingumas ir pasekmės širdies ir kraujagyslių sistemai buvo vertinti 14 663 pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kurie dalyvavo 12 dvigubai koduotų, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuojamų tyrimų ir iš jų 9 295 vartojo empaglifloziną (10 mg empagliflozino: 4 165 pacientai; 25 mg empagliflozino: 5 130 pacientų). Penkių tyrimų metu gydymas truko 24 savaites; šių ir kitų tyrimų tęstinių fazių metu pacientai vartojo empaglifloziną iki 102 savaitių.

Gydant empaglifloziniu kaip monoterapija ir derinant su metforminu, pioglitazonu, sulfonilkarbamide, DPP-4 inhibitoriais ir insulinu, kliniškai reikšmingai pagerėjo HbA1c, gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (angl. *fasting plasma glucose*, FPG), kūno svoris ir sistolinis bei diastolinis kraujospūdis. Skiriant 25 mg empagliflozino, palyginti su 10 mg empagliflozino ir placebo, didesnei daliai pacientų buvo pasiektas tikslinis mažesnis kaip 7 % HbA1c ir buvo mažiau pacientų, kuriems reikėjo imtis priemonių glikemijai kontroliuoti. Didesnis pradinis HbA1c kiekis buvo susijęs su didesniu HbA1c kiekiu sumažėjimu. Be to, empaglifloziniu papildžius pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirtą gydymą pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies ir kraujagyslių liga, sumažėjo mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių reiškinių.

Monoterapija

Monoterapijos empaglifloziniu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriama 24 savaitių trukmės dvigubai koduotu, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrimu, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti pacientai. Gydant empaglifloziniu, statistiškai reikšmingai, ($p < 0,0001$) palyginti su placebo, sumažėjo HbA1c (2 lentelė) ir kliniškai reikšmingai sumažėjo FPG.

Iš anksto nustatytų kintamųjų analizės duomenimis ($N = 201$), gydymo metu pacientų, kurių pradinis HbA1c buvo $\geq 8,5$ %, HbA1c nuo pradinio rodiklio sumažėjo -1,44 % vartojant 10 mg empagliflozino, -1,43 % vartojant 25 mg empagliflozino ir -1,04 % vartojant sitaglipiną ir padidėjo 0,01 % vartojant placebo.

Šio tyrimo dvigubai koduotos placebo kontroliuojamos tęstinės fazės metu HbA1c, kūno svorio ir kraujo spaudimo sumažėjimas laikėsi iki 76 savaitės.

2 lentelė. Empagliflozino, skiriamo monoterapija, veiksmingumo 24 savaičių placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatai^a

| | Placebas | Jardiance | | Sitagliptinas |
|--|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| | | 10 mg | 25 mg | 100 mg |
| N | 228 | 224 | 224 | 223 |
| HbA1c (%) | | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 7,91 | 7,87 | 7,86 | 7,85 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 0,08 | -0,66 | -0,78 | -0,66 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,74* (-0,90, -0,57) | -0,85* (-1,01, -0,69) | -0,73 (-0,88, -0,59) ³ |
| N | 208 | 204 | 202 | 200 |
| Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7%, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %² | 12,0 | 35,3 | 43,6 | 37,5 |
| N | 228 | 224 | 224 | 223 |
| Kūno svoris (kg) | | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 78,23 | 78,35 | 77,80 | 79,31 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,33 | -2,26 | -2,48 | 0,18 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -1,93* (-2,48, -1,38) | -2,15* (-2,70, -1,60) | 0,52 (-0,04, 1,00) ³ |
| N | 228 | 224 | 224 | 223 |
| SKS (mmHg)⁴ | | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 130,4 | 133,0 | 129,9 | 132,5 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,3 | -2,9 | -3,7 | 0,5 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -2,6* (-5,2, -0,0) | -3,4* (-6,0, -0,9) | 0,8 (-1,4, 3,1) ³ |

^a Visas analizės rinkinys (angl. *full analysis set*, FAS) naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (angl. *last observation carried forward*, LOCF) duomenis prieš imantis priemonių glikemijai gydyti

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklios patvirtinamojo tikrinimo procedūros rezultatas

³ 95 % PI

⁴ LOCF, vertės patikrintos po antihipertenzinių priemonių naudojimo

*p vertė < 0,0001

Kombinuotas gydymas

Empagliflozino vartojimas gydymui metforminu, sulfonilkarbamidu ir pioglitazonu papildyti

Papildžius empagliflozino gydymą metforminu, metforminu su sulfonilkarbamidu ar pioglitazonu su ar be metformino, statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) sumažėjo HbA1c ir kūno svoris, palyginti su placebo (3 lentelė). Be to, palyginti su placebo, kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis.

Šių tyrimų dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tęstinių fazių metu HbA1c, kūno svorio ir kraujo spaudimo sumažėjimas laikėsi iki 76 savaitės.

3 lentelė. 24 savaičių placebo kontroliuojamų tyrimų veiksmingumo rezultatai^a

| Gydymo metforminu papildymas | | | |
|---|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| | Placebas | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 207 | 217 | 213 |
| HbA1c (%) | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 7,90 | 7,94 | 7,86 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,13 | -0,70 | -0,77 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,57* (-0,72, -0,42) | -0,64* (-0,79, -0,48) |
| N | 184 | 199 | 191 |
| Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %² | 12,5 | 37,7 | 38,7 |
| N | 207 | 217 | 213 |
| Kūno svoris (kg) | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 79,73 | 81,59 | 82,21 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,45 | -2,08 | -2,46 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -1,63* (-2,17, -1,08) | -2,01* (-2,56, -1,46) |
| N | 207 | 217 | 213 |
| SKS (mmHg)² | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 128,6 | 129,6 | 130,0 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,4 | -4,5 | -5,2 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 95 %) | | -4,1* (-6,2, -2,1) | -4,8* (-6,9, -2,7) |
| Gydymo metforminu ir sulfonilkarbamidų papildymas | | | |
| | Placebas | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 225 | 225 | 216 |
| HbA1c (%) | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,15 | 8,07 | 8,10 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,17 | -0,82 | -0,77 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,64* (-0,79, -0,49) | -0,59* (-0,74, -0,44) |
| N | 216 | 209 | 202 |
| Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %² | 9,3 | 26,3 | 32,2 |
| N | 225 | 225 | 216 |
| Kūno svoris (kg) | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 76,23 | 77,08 | 77,50 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,39 | -2,16 | -2,39 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -1,76* (-2,25, -1,28) | -1,99* (-2,48, -1,50) |
| N | 225 | 225 | 216 |
| SKS (mmHg)² | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 128,8 | 128,7 | 129,3 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -1,4 | -4,1 | -3,5 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 95 %) | | -2,7 (-4,6, -0,8) | -2,1 (-4,0, -0,2) |

| Gydymo pioglitazonu +/- metforminu papildymas | | | |
|---|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| | Placebas | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 165 | 165 | 168 |
| HbA1c (%) | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,16 | 8,07 | 8,06 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,11 | -0,59 | -0,72 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,48* (-0,69, -0,27) | -0,61* (-0,82, -0,40) |
| N | 155 | 151 | 160 |
| Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %² | | | |
| N | 165 | 165 | 168 |
| Kūno svoris (kg) | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 78,1 | 77,97 | 78,93 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 0,34 | -1,62 | -1,47 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -1,95* (-2,64, -1,27) | -1,81* (-2,49, -1,13) |
| N | 165 | 165 | 168 |
| SKS (mmHg)³ | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 125,7 | 126,5 | 126 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 0,7 | -3,1 | -4,0 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 95 %) | | -3,9 (-6,23, -1,50) | -4,7 (-7,08, -2,37) |

^a Visas analizės rinkinys (FAS) naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš imantis priemonių glikemijai gydyti

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklios patvirtinamojo tikrinimo procedūros rezultatas

³ LOCF, vertės patikrintos po antihipertenzinių priemonių naudojimo

* p vertė < 0,0001

Derinant su metforminu negydytiems pacientams

Buvo atliktas faktorialaus modelio 24 savaičių trukmės tyrimas, siekiant įvertinti empagliflozino veiksmingumą ir saugumą negydytiems pacientams. Gydymas empagliflozinu kartu su metforminu (5 mg ir 500 mg; 5 mg ir 1 000 mg; 12,5 mg ir 500 mg bei 12,5 mg ir 1 000 mg vartojant du kartus per parą) sukėlė statistiškai reikšmingą HbA1c pagerėjimą (4 lentelė) ir vedė prie didesnio gliukozės kiekio kraujyje plazmoje nevalgius (lyginant su atskirais komponentais) ir kūno svorio sumažėjimo (lyginant su metforminu).

4 lentelė. Empagliflozino, skiriamo su metforminu, veiksmingumo rezultatai 24 savaitę, palyginti su atskirais komponentais^a

| | Empagliflozinas 10 mg ^b | | | Empagliflozinas 25 mg ^b | | | Metforminas ^c | |
|---|------------------------------------|--------------------------------|-----------|------------------------------------|--------------------------------|-----------|--------------------------|-------------|
| | + Met 1 000 mg ^c | + Met 2 000 mg ^c | Be met | + Met 1 000 mg ^c | + Met 2 000 mg ^c | Be met | 1 000 mg | 2 000 mg |
| N | 169 | 171 | 172 | 170 | 170 | 167 | 171 | 170 |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,68 | 8,65 | 8,62 | 8,84 | 8,66 | 8,86 | 8,69 | 8,55 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -1,98 | -2,07 | -1,35 | -1,93 | -2,08 | -1,36 | -1,18 | -1,75 |
| Palyginti su empa (95% PI) ¹ | -0,63* (-0,86, -0,40) | -0,72* (-0,96, -0,49) | | -0,57* (-0,81, -0,34) | -0,72* (-0,95, -0,48) | | | |
| Palyginti su met (95% PI) ¹ | -0,79* (-1,03, -0,56) | -0,33* (-0,56, -0,09) | | -0,75* (-0,98, 0,51) | -0,33* (-0,56, -0,10) | | | |

Met = metforminas; empa = empagliflozinas

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

^a Analizės buvo atliktos visos analizės rinkiniu (FAS), naudojant stebėtų atvejų (OC) metodą.

^b Vartojant padalinus į dvi vienodas dozes per parą, kai vartojamas kartu su metforminu

^c Vartojant padalinus į dvi vienodas dozes per parą

*HbA1c p ≤ 0,0062

Empagliflozino skyrimas pacientams, kurių glikemija nepakankamai kontroliuojama metforminu ir linagliptinu

Pacientams, kurių glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu ir 5 mg linagliptino, gydymą papildžius 10 mg ar 25 mg empagliflozino statistiškai reikšmingai (p < 0,0001) sumažėjo HbA1c ir kūno svoris lyginant su placebo (5 lentelė). Be to, kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujyje nevalgius bei sistolinis ir diastolinis kraujospūdis lyginant su placebo.

5 lentelė. 24 savaičių placebo kontroliuojamo tyrimo su pacientais, kurių glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu ir 5 mg linagliptino, veiksmingumo rezultatai

| Metformino ir 5 mg linagliptino papildymas | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| | Placebas⁵ | Empagliflozinas⁶ | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 106 | 109 | 110 |
| HbA1c (%)³ | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 7,96 | 7,97 | 7,97 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 0,14 | -0,65 | -0,56 |
| Skirtumas nuo placebo (PI 95%) | | -0,79* (-1,02, -0,55) | -0,70* (-0,93, -0,46) |
| N | 100 | 100 | 107 |
| Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %² | 17,0 | 37,0 | 32,7 |
| N | 106 | 109 | 110 |
| Kūno svoris (kg)³ | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 82,3 | 88,4 | 84,4 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,3 | -3,1 | -2,5 |
| Skirtumas nuo placebo (PI 95%) | | -2,8* (-3,5, -2,1) | -2,2* (-2,9, -1,5) |
| N | 106 | 109 | 110 |
| SKS (mmHg)⁴ | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 130,1 | 130,4 | 131,0 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -1,7 | -3,0 | -4,3 |
| Skirtumas nuo placebo (PI 95%) | | -1,3 (-4,2, 1,7) | -2,6 (-5,5, 0,4) |

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas; tai nėra antrinių vertinamųjų baigčių nuoseklaus tikrinimo procedūros dalis.

³ Į FAS (OC) MMRM modelį įtraukti pradinis HbA1c, pradinis aGFG (MDRD), geografinis regionas, vizitas, gydymas ir gydymo bei vizito sąveika. Įtrauktas pradinis svoris.

⁴ Į MMRM modelį įeina pradinis SKS ir pradinis HbA1c kaip tiesiniai kintamieji ir pradinis aGFG, geografinis regionas, gydymas, vizitas ir vizito sąveika su gydymu kaip fiksuoti rezultatai.

⁵ Pacientai, atsitiktiniu būdu paskirti į placebo grupę, vartojo placebo su 5 mg linagliptino ir gavo foninį gydymą metforminu.

⁶ Pacientai, atsitiktiniu būdu paskirti į 10 mg ar 25 mg empagliflozino grupes, vartojo 10 mg ar 25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino bei gavo foninį gydymą metforminu.

* p vertė < 0,0001

Iš anksto apibrėžtame pacientų pogrupyje, kur pradinis HbA1c buvo didesnis ar lygus 8,5%, vartojant 10 mg ar 25 mg empagliflozino 24 savaitę HbA1c nuo pradinio sumažėjo 1,3% lyginant su placebo (p < 0,0001).

Gydymo metforminu papildymas empagliflozinu, palyginti su glimepiridu (24 mėnesių tyrimo duomenys)

Tyrimo, lyginančiame 25 mg empagliflozino veiksmingumą ir saugumą su glimepiridu (skiriant iki 4 mg per parą) pacientams, kuriems buvo nepakankama glikemijos kontrolė vartojant vien metforminą, gydant kasdien empagliflozinu, nustatytas geresnis HbA1c sumažėjimas (6 lentelė) ir kliniškai reikšmingas gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius sumažėjimas, palyginti su glimepiridu. Kasdien vartojant empaglifloziną statistiškai reikšmingai sumažėjo kūno svoris, sistolinis bei diastolinis kraujospūdis ir statistiškai reikšmingai mažesnei pacientų daliai, palyginti su glimepiridu, pasireiškė hipoglikemijos reiškiniai (2,5 % gydytų empagliflozinu ir 24,2 % gydytų glimepiridu, p < 0,0001).

6 lentelė. Veikliuoju preparatu kontroliuojamo tyrimo, kurio metu empagliflozino veiksmingumas buvo lyginamas su glimepirido veiksmingumu, kaip metforminą papildantis gydymas, rezultatai 104 savaitę^a

| | 25 mg empagliflozino | Glimepiridas^b |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| N | 765 | 780 |
| HbA1c (%) | | |
| Pradinis (vidurkis) | 7,92 | 7,92 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,66 | -0,55 |
| Skirtumas nuo glimepirido ¹ (PI 97,5 %) | -0,11* (-0,20, -0,01) | |
| N | 690 | 715 |
| Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %² | 33,6 | 30,9 |
| N | 765 | 780 |
| Kūno svoris (kg) | | |
| Pradinis (vidurkis) | 82,52 | 83,03 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -3,12 | 1,34 |
| Skirtumas nuo glimepirido ¹ (PI 97,5 %) | -4,46** (-4,87, -4,05) | |
| N | 765 | 780 |
| SKS (mmHg)² | | |
| Pradinis (vidurkis) | 133,4 | 133,5 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -3,1 | 2,5 |
| Skirtumas nuo glimepirido ¹ (PI 97,5 %) | -5,6** (-7,0, -4,2) | |

^a Visas analizės rinkinys (FAS) naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš imantis priemonių glikemijai gydyti

^b Iki 4 mg glimepirido

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² LOCF, vertės patikrintos po antihipertenzinių priemonių naudojimo

* ne mažesnio veiksmingumo p vertė < 0,0001 ir geresnio veiksmingumo p vertė = 0,0153

**p vertė < 0,0001

Gydymo insulinu papildymas

Empagliflozino vartojimas, kaip gydymo kasdien po kelis kartus vartojamu insulinu papildymas

Gydymo empaglifloziniu, kaip gydymą kasdien po kelis kartus vartojamu insulinu kartu su metforminu arba be jo papildančio gydymo, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami 52 savaičių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu. Pirmąsias 18 savaičių ir paskutines 12 savaičių insulino dozė buvo pastovi, bet pakoreguota taip, kad tarp 19 ir 40 savaitės prieš valgant gliukozės kiekis būtų < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] ir kad gliukozės kiekis pavalgis būtų < 140 mg/dl [7,8 mmol/l]. 18 savaitę vartojant empaglifloziną, palyginti su placebo, nustatytas statistiškai reikšmingas HbA1c pagerėjimas (7 lentelė).

52 gydymo empaglifloziniu savaitę statistiškai reikšmingai sumažėjo HbA1c ir insulino poreikis, palyginti su placebo, taip pat gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius ir kūno svoris.

7 lentelė. Empagliflozino vartojimo, kaip gydymą daugkartinėmis insulino paros dozėmis su metforminu arba be jo papildančio gydymo, veiksmingumo placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatai 18 ir 52 savaitę

| | Placebas | Jardiance | |
|--|----------|-------------------------|--------------------------|
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 188 | 186 | 189 |
| HbA1c (%) 18 savaitę | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,33 | 8,39 | 8,29 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,50 | -0,94 | -1,02 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,44* (-0,61, -0,27) | -0,52* (-0,69, -0,35) |
| N | 115 | 119 | 118 |
| HbA1c (%) 52 savaitę² | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,25 | 8,40 | 8,37 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,81 | -1,18 | -1,27 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,38*** (-0,62, -0,13) | -0,46* (-0,70, -0,22) |
| N | 113 | 118 | 118 |
| Pacientai (%), 52 savaitę pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 % | 26,5 | 39,8 | 45,8 |
| N | 115 | 118 | 117 |
| Insulino dozė (TV per parą) 52 savaitę² | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 89,94 | 88,57 | 90,38 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 10,16 | 1,33 | -1,06 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -8,83# (-15,69, -1,97) | -11,22** (-18,09, -4,36) |
| N | 115 | 119 | 118 |
| Kūno svoris (kg) 52 savaitę² | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 96,34 | 96,47 | 95,37 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 0,44 | -1,95 | -2,04 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -2,39* (-3,54, -1,24) | -2,48* (-3,63, -1,33) |

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² 19-40 savaitės: koregavimo iki tikslinės dozės gydymo būdas – insulino dozės koregavimas, norint pasiekti iš anksto nustatytus gliukozės koncentracijos tikslinius dydžius (prieš valgį < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), po valgio < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* p vertė < 0,0001

** p vertė = 0,0003

*** p vertė = 0,0005

p vertė = 0,0040

Empagliflozinas, kaip gydymo baziniu insulinu papildymas

Gydymo empaglifloziniu, papildančio gydymą baziniu insulinu kartu su metforminu arba be jo ir (arba) sulfonilkarbamidu, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami 78 savaičių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu. Pirmąsias 18 savaičių insulino dozė buvo pastovi, bet pakoreguota taip, kad per sekančias 60 savaičių nevalgius gliukozės kiekis kraujo plazmoje būtų < 110 mg/dl. 18 savaitę vartojant empaglifloziną, nustatytas statistiškai reikšmingas HbA1c pagerėjimas (8 lentelė). 78 savaitę vartojant empaglifloziną nustatytas statistiškai reikšmingas HbA1c sumažėjimas ir insulino tausojimas, palyginti su placebo. Taip pat vartojant empaglifloziną sumažėjo gliukozės kiekis kraujo serume nevalgius, kūno svoris ir kraujospūdis.

8 lentelė. Gydomo empagliflozinu, kaip gydymą baziniu insulinu su metforminu arba be jo arba kartu su sulfoniluramidais arba be jo papildančio gydymo, veiksmingumo placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatai 18 ir 78 savaitę^a

| | Placebas | Empagliflozinas 10 mg | Empagliflozinas 25 mg |
|---|----------|--------------------------|--------------------------|
| N | 125 | 132 | 117 |
| HbA1c (%) 18 savaitę | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,10 | 8,26 | 8,34 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,01 | -0,57 | -0,71 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,56* (-0,78, -0,33) | -0,70* (-0,93, -0,47) |
| N | 112 | 127 | 110 |
| HbA1c (%) 78 savaitę | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,09 | 8,27 | 8,29 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,02 | -0,48 | -0,64 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -0,46* (-0,73, -0,19) | -0,62* (-0,90, -0,34) |
| N | 112 | 127 | 110 |
| Bazinio insulino dozė (TV per parą) 78 savaitę | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 47,84 | 45,13 | 48,43 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 5,45 | -1,21 | -0,47 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 97,5 %) | | -6,66** (-11,56, -1,77) | -5,92** (-11,00, -0,85) |

^a Visas analizės rinkinys (FAS) – baigusieji gydymo kursą, naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš imantis priemonių gliukemijai gydyti

¹ vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

* p vertė < 0,0001

**p vertė < 0,025

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, placebo kontroliuotų 52 savaites, duomenys

Empagliflozino, vartojamo gydymui vaistiniais preparatais nuo diabeto papildyti, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami 52 savaitų trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavusių pacientų inkstų funkcija buvo sutrikusi. Gydant empagliflozinu, palyginti su placebo, 24 savaitę statistiškai reikšmingai sumažėjo HbA1c (9 lentelė) ir kliniškai reikšmingai pagerėjo gliukozės kiekis kraujyje nevalgius. HbA1c, kūno svorio ir kraujospūdžio pagerėjimas išliko iki 52 savaitų.

9 lentelė. Placebu kontroliuojamo tyrimo skiriant empaglifloziną pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems buvo sutrikusi inkstų funkcija, rezultatai 24 savaitę^a

| | Placebas | 10 mg empagliflozino | 25 mg empagliflozino | Placebas | 25 mg empagliflozino |
|---|---|--------------------------|--------------------------|---|-------------------------|
| | aGFG nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min./1,73 m ² | | | aGFG nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min./1,73 m ² | |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| HbA1c (%) | | | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 8,09 | 8,02 | 7,96 | 8,04 | 8,03 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 0,06 | -0,46 | -0,63 | -0,05 | -0,37 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 95 %) | | -0,52* (-0,72, -0,32) | -0,68* (-0,88, -0,49) | | -0,42 (-0,56, -0,28) |
| N | 89 | 94 | 91 | 178 | 175 |
| Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %² | | | | | |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| Kūno svoris (kg)² | | | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 86,00 | 92,05 | 88,06 | 82,49 | 83,22 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | -0,33 | -1,76 | -2,33 | -0,08 | -0,98 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 95 %) | | -1,43 (-2,09, -0,77) | -2,00 (-2,66, -1,34) | | -0,91 (-1,41, -0,41) |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| SKS (mmHg)² | | | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 134,69 | 137,37 | 133,68 | 136,38 | 136,64 |
| Pokytis nuo pradinio ¹ | 0,65 | -2,92 | -4,47 | 0,40 | -3,88 |
| Skirtumas nuo placebo ¹ (PI 95 %) | | -3,57 (-6,86, -0,29) | -5,12 (-8,41, -1,82) | | -4,28 (-6,88, -1,68) |

^a Visas analizės rinkinys (FAS) naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš imantis priemonių glikemijai gydyti

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklios patvirtinamojo tikrinimo procedūros rezultatas

* p < 0,0001

Pasekmės širdies ir kraujagyslių sistemai

Dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu buvo palygintos suminės empagliflozino 10 ir 25 mg dozės su placebu, skiriant kaip pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirto gydymo papildymą pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies ir kraujagyslių liga. Iš viso buvo gydyti 7 020 pacientų (10 mg empagliflozino: 2 345, 25 mg empagliflozino: 2 342, placebo: 2 333) ir stebimi vidutiniškai 3,1 metų. Amžiaus vidurkis buvo 63 metai, vidutinis HbA1c buvo 8,1 %, 71,5 % buvo vyrai. Tyrimo pradžioje 74 % pacientų buvo gydomi metforminu, 48 % insulinu ir 43 % sulfonilkarbamidu. Maždaug pusės pacientų (52,2 %) aGFG buvo 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73m² ir 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m².

12 savaitę pastebėtas HbA1c koreguoto vidurkio pagerėjimas lyginant su pradinėmis vertėmis placebo grupėje 0,11% (0,02) ir empagliflozino 10 ir 25 mg grupėse atitinkamai 0,65% (0,02) ir 0,71% (0,02). Po pirmųjų 12 savaitžių glikemijos kontrolė optimizavosi, nepriklausomai nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo. Todėl poveikis susilpnėjo 94 savaitę ir HbA1c koreguoto vidurkio pagerėjimas placebo grupėje buvo 0,08% (0,02) ir empagliflozino 10 mg ir 25 mg grupėse buvo atitinkamai 0,50% (0,02) ir 0,55% (0,02).

Empagliflozinas buvo veiksmingesnis negu placebo mažinant mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį. Gydomąjį poveikį lėmė žymus mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas žymiau nepakitus nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažniui. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas vartojant 10 mg ir 25 mg empagliflozino buvo panašus (1 pav.) ir buvo patvirtintas bendro išgyvenamumo pagerėjimu (10 lentelė).

Veiksmingumas apsaugant nuo mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų nebuvo aiškiai nustatytas vartojantiems DPP-4 inhibitorius ar juodaodžiams pacientams, kadangi šių grupių atstovų EMPA-REG OUTCOME tyrime buvo nedaug.

10 lentelė. Gydymo veiksmingumas pagal pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį, jos komponentus ir mirštamumą^a

| | Placebas | Empagliflozinas^b |
|---|-----------------|------------------------------------|
| N | 2 333 | 4 687 |
| Laikas iki pirmosios mirties nuo ŠK reiškinių, nemirtino MI ar nemirtino insulto N (%) | 282 (12,1) | 490 (10,5) |
| Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95,02 %)* | | 0,86 (0,74, 0,99) |
| p reikšmė pranašumui | | 0,0382 |
| Mirtis nuo ŠK reiškinių N (%) | 137 (5,9) | 172 (3,7) |
| Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %) | | 0,62 (0,49, 0,77) |
| p reikšmė | | < 0,0001 |
| Nemirtinas MI N (%) | 121 (5,2) | 213 (4,5) |
| Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %) | | 0,87 (0,70, 1,09) |
| p reikšmė | | 0,2189 |
| Nemirtinas insultas N (%) | 60 (2,6) | 150 (3,2) |
| Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %) | | 1,24 (0,92, 1,67) |
| p reikšmė | | 0,1638 |
| Mirtingumas nuo visų priežasčių N (%) | 194 (8,3) | 269 (5,7) |
| Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %) | | 0,68 (0,57, 0,82) |
| p reikšmė | | < 0,0001 |
| Mirtingumas ne nuo ŠK reiškinių N (%) | 57 (2,4) | 97 (2,1) |
| Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %) | | 0,84 (0,60, 1,16) |

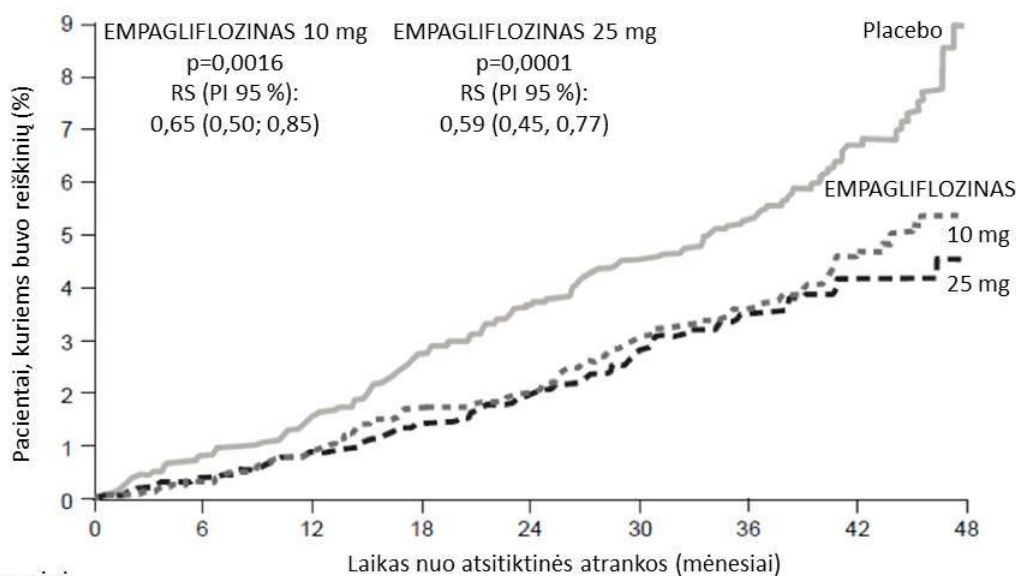
ŠK = širdies ir kraujagyslių, MI = miokardo infarktas

^a Gydyta grupė, t. y. pacientai, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę

^b Suminės empagliflozino 10 mg ir 25 mg dozės

* Kadangi tyrimo duomenys buvo įtraukti į tarpinę analizę, buvo pritakytas dvipusis 95,02 % pasiklautinasis intervalas, kuris atitinka mažesnę nei 0,0498 reikšmingumo p vertę.

Individualios empagliflozino dozės lyginant su placebo



| Pacientų, kuriems grėsė pavojus, skaičius | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| EMPAGLIFLOZINAS 10 mg | 2 345 | 2 327 | 2 305 | 2 274 | 2 055 | 1 542 | 1 303 | 847 | 201 |
| EMPAGLIFLOZINAS 25 mg | 2 342 | 2 324 | 2 303 | 2 282 | 2 073 | 1 537 | 1 314 | 875 | 213 |
| Placebas | 2 333 | 2 303 | 2 280 | 2 243 | 2 012 | 1 503 | 1 281 | 825 | 177 |

Gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius

Keturiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose empagliflozinas buvo vartojamas kaip monoterapija arba kaip gydymą metforminu, pioglitazonu arba metforminu kartu su sulfonilkarbamidu papildantis gydymas, nustatytas toks gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius vidutinis pokytis nuo pradinio lygio: $-20,5$ mg/dl [$-1,14$ mmol/l] vartojant 10 mg empagliflozino ir $-23,2$ mg/dl [$-1,29$ mmol/l] vartojant 25 mg empagliflozino, palyginti su placebo ($7,4$ mg/dl [$0,41$ mmol/l]). Šis poveikis nustatytas po 24 savaičių ir truko 76 savaites.

Gliukozės kiekis kraujo plazmoje po 2 valandų po valgio

Vartojant empaglifloziną gydymui metforminu arba metforminu kartu su sulfonilkarbamidu papildyti, 24 savaitę kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujo serume po 2 valandų po valgio (valgio tolerancijos testas) (metforminą papildantis gydymas: placebo $+5,9$ mg/dl, 10 mg empagliflozino: $-46,0$ mg/dl, 25 mg empagliflozino: $-44,6$ mg/dl, metforminą papildantis gydymas kartu su sulfonilkarbamidu: placebo $-2,3$ mg/dl, 10 mg empagliflozino: $-35,7$ mg/dl, 25 mg empagliflozino: $-36,6$ mg/dl).

Pacientai, kurių pradinis HbA1c buvo didelis, > 10 %

Iš anksto nustatytų kintamųjų bendros analizės duomenimis, 3 trečios fazės atvirų tyrimų, skiriant 25 mg empagliflozino pacientams, kuriems pasireiškė sunki hiperglikemija (N = 184, vidutinis pradinis HbA1c kiekis buvo 11,15 %), metu nustatytas kliniškai reikšmingas HbA1c sumažėjimas nuo pradinio lygio 3,27 % 24 savaitę; šiuose tyrimuose nebuvo vartojusiųjų placebo ir 10 mg empagliflozino grupių.

Kūno svoris

Iš anksto nustatytų kintamųjų 4 placebo kontroliuojamųjų tyrimų bendros analizės duomenimis, gydant empagliflozinu, 24 savaitę nustatytas kūno svorio sumažėjimas ($-0,24$ kg vartojusiems

placebą, -2,04 kg vartojusiems 10 mg empagliflozino ir -2,26 kg vartojusiems 25 mg empagliflozino), kuris išliko iki 52 savaitės (-0,16 kg vartojusiems placebą, -1,96 kg vartojusiems 10 mg empagliflozino ir -2,25 kg vartojusiems 25 mg empagliflozino).

Kraujospūdis

Empagliflozino veiksmingumas ir saugumas buvo tiriama 12 savaičių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu su pacientais, kuriems nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir aukštas kraujospūdis, vartojančiais įvairių vaistinių preparatų nuo diabeto ir ne daugiau nei 2 antihipertenzinius vaistinius preparatus. Vartojant empaglifloziną kartą per parą, statistiškai reikšmingai pagerėjo HbA1c ir vidutinis paros sistolinis bei diastolinis kraujospūdis ambulatoriškai tikrinant kraujospūdį (11 lentelė). Gydant empagliflozinu sumažėjo SKS ir DKS, išmatuoti sėdint.

11 lentelė. Empagliflozino veiksmingumo, pacientams, kuriems nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir nekontroliuojamas kraujospūdis, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatai 12 savaitę^a

| | Placebas | Jardiance | |
|---|----------|------------------------|-----------------------|
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 271 | 276 | 276 |
| HbA1c (%) 12 savaitę¹ | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 7,90 | 7,87 | 7,92 |
| Pokytis nuo pradinio ² | 0,03 | -0,59 | -0,62 |
| Skirtumas nuo placebo ² (PI 95 %) | | -0,62* (-0,72, -0,52) | -0,65* (-0,75, -0,55) |
| Paros SKS 12 savaitę³ | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 131,72 | 131,34 | 131,18 |
| Pokytis nuo pradinio ⁴ | 0,48 | -2,95 | -3,68 |
| Skirtumas nuo placebo ⁴ (PI 95 %) | | -3,44* (-4,78, -2,09) | -4,16* (-5,50, -2,83) |
| Paros DKS 12 savaitę³ | | | |
| Pradinis (vidurkis) | 75,16 | 75,13 | 74,64 |
| Pokytis nuo pradinio ⁵ | 0,32 | -1,04 | -1,40 |
| Skirtumas nuo placebo ⁵ (PI 95 %) | | -1,36** (-2,15, -0,56) | -1,72* (-2,51, -0,93) |

^a Visas analizės rinkinys (FAS)

¹ LOCF, vertės patikrintos po antidiabetinių gydymo priemonių naudojimo

² Vidurkis, koreguotas pagal pradinį HbA1c, pradinį aGFG, geografinį regioną ir antihipertenzinių vaistinių preparatų skaičių

³ LOCF, vertės patikrintos po antidiabetinių priemonių naudojimo arba antihipertenzinių priemonių naudojimo pakeitimo

⁴ Vidurkis, koreguotas pagal pradinį SKS, pradinį HbA1c, pradinį aGFG, geografinį regioną ir antihipertenzinių vaistinių preparatų skaičių.

⁵ Vidurkis, koreguotas pagal pradinį DKS, pradinį HbA1c, pradinį aGFG, geografinį regioną ir antihipertenzinių vaistinių preparatų skaičių.

* p vertė < 0,0001

** p vertė < 0,001

Iš anksto nustatytų kintamųjų 4 placebo kontroliuotų tyrimų bendros analizės duomenimis, gydant empagliflozinu, 24 savaitę sumažėjo sistolinis kraujospūdis (vartojant 10 mg empagliflozino: -3,9 mmHg; vartojant 25 mg empagliflozino: -4,3 mmHg), palyginti su placebo (-0,5 mmHg) ir sumažėjo diastolinis kraujospūdis (10 mg empagliflozino: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozino: -2,0 mmHg), palyginti su placebo (-0,5 mmHg); kraujospūdžio sumažėjimas laikėsi iki 52 savaitės.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Jardiance tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Buvo plačiai tirta empagliflozino farmakokinetika sveikų savanorių ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme. Pavartojus per burną empagliflozino, jo absorbcija buvo greita, didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje (t_{max}) mediana buvo 1,5 val. po dozės pavartojimo. Po to koncentracija kraujo plazmoje mažėjo dvifaziniu būdu – greitai pasiskirstymo fazės metu ir santykinai lėtai galutinės fazės metu. Vartojant 10 mg empagliflozino kartą per parą, esant pusiausvyrinei apykaitai vidutinis AUC kraujo plazmoje ir C_{max} buvo 1 870 nmol.val. ir 259 nmol/l; vartojant 25 mg empagliflozino kartą per parą – 4 740 nmol.val. ir 687 nmol/l. Sistemine empagliflozino ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Pavartojus vienkartinę dozę ir esant pusiausvyrinei apykaitai empagliflozino farmakokinetikos parametrai buvo panašūs, kas rodo, jog jo farmakokinetika laiko atžvilgiu yra tiesinė. Empagliflozino farmakokinetika sveikų savanorių ir pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, organizme kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

Pavartojus 25 mg empagliflozino po riebaus ir labai kaloringo valgio, ekspozicija šiek tiek sumažėjo; AUC sumažėjo apytiksliai 16 % ir C_{max} apytiksliai 37 %, palyginti su vartojimu nevalgius. Manoma, kad pastebėtas maisto poveikis empagliflozino farmakokinetikai yra kliniškai nereikšmingas, todėl empaglifloziną galima vartoti valgant ar kitu laiku.

Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei apykaitai, apskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 73,8 l. Sveikiems savanoriams išgėrus žymėto [^{14}C] empagliflozino tirpalo, apytiksliai 37 % šios medžiagos pateko į eritrocitus ir 86 % prisijungė prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Žmogaus kraujo plazmoje neaptikta svarbesnių empagliflozino metabolitų, gausiausiai buvo randami trys gliukuronido junginiai (2-, 3- ir 6-O gliukuronidai). Kiekvieno metabolito ekspozicija buvo mažesnė nei 10 % visos su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos ekspozicijos. Duomenys *in vitro* rodo, kad žmonių organizme pagrindinis empagliflozino metabolizmo būdas yra gliukuronizavimas veikiant uridino 5'-difosfoliukuronoziltransferazėms UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ir UGT1A9.

Eliminacija

Tariamasis galutinės pusinės eliminacijos laikas, apskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 12,4 val. ir tariamasis klirensas suvartojus per burną buvo 10,6 l/val. Empagliflozino tariamasis klirensas pavartojus per burną įvairių asmenų organizme svyravo 39,1 %, likusieji svyravimai sudarė 35,8 %. Vartojant kartą per parą, empagliflozino koncentracijos kraujo plazmoje esant pusiausvyrinei apykaitai nusitovėjo po penktos dozės. Pusiausvyrinės apykaitos metu, dėsningai pusinės eliminacijos laikui, atsižvelgiant į plazmos AUC, pastebėtas iki 22 % kaupimasis. Iš sveikų savanorių, išgėrusių žymėto [^{14}C] empagliflozino tirpalo, organizmo maždaug 96 % su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (41 %) arba su šlapimu (54 %). Didžioji dalis su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo išmatose ir apytiksliai pusė su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo šlapime buvo nepakitęsio pirminio vaistinio preparato pavidalu.

Specialios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFG < 30 - < 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), ir pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu / galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizme empagliflozino AUC padidėjo atitinkamai apie 18 %, 20 %, 66 % ir 48 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali, tiriamųjų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia empagliflozino koncentracija plazmoje buvo panaši kaip ir sergančių inkstų nepakankamumu / GSIL. Lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali, tiriamųjų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia empagliflozino koncentracija plazmoje buvo maždaug 20 % didesnė. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad empagliflozino tariamasis klirensas suvartojus per burną mažėjo mažėjant aGFG ir dėl to padidėjo vaistinio preparato ekspozicija.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamųjų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, organizme empagliflozino AUC padidėjo atitinkamai apie 23 %, 47 % ir 75 %, o C_{\max} 4 %, 23 % ir 48 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Kūno masės indeksas

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kūno masės indeksas kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino farmakokinetikai neturi. Šioje analizėje apskaičiuotas AUC buvo 5,82 %, 10,4 %, ir 17,3 % mažesnis tiriamiesiems, kurių kūno masės indeksas (KMI) buvo atitinkamai 30, 35, ir 45 kg/m^2 , palyginti su tiriamaisiais, kurių kūno masės indeksas buvo 25 kg/m^2 .

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino farmakokinetikai neturėjo.

Rasė

Populiacijos farmakokinetikos analizėje apskaičiuotas AUC buvo 13,5 % didesnis azijiečiams, kurių kūno masės indeksas buvo 25 kg/m^2 , palyginti su tiriamaisiais ne azijiečiais, kurių kūno masės indeksas buvo 25 kg/m^2 .

Senyvi žmonės

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino farmakokinetikai neturėjo.

Vaikų populiacija

Empagliflozino farmakokinetikos vaikų ir paauglių organizme tyrimų neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ilgalaikių toksiškumo tyrimų su graužikais ir šunimis metu toksinio poveikio požymiai pastebėti, kai ekspozicija 10 kartų ar daugiau viršijo klinikinės empagliflozino dozės ekspoziciją. Toksinis poveikis daugiausiai buvo susijęs su antriniu farmakologiniu poveikiu, susijusiu su gliukozės netekimu su šlapimu, elektrolitų pusiausvyros sutrikimu, įskaitant kūno svorio ir kūno riebalų sumažėjimą, padidėjusį maisto suvartojimą, viduriavimą, dehidraciją, sumažėjusią gliukozės koncentraciją kraujo serume ir kitų kraujo serumo parametrų padidėjimą dėl padidėjusio baltymų metabolizmo ir gliukoneogenezės, pokyčius šlapime (pvz., poliuriją ir gliukozuriją) ir mikroskopinius pokyčius, įskaitant inkstų ir kai kurių minkštųjų bei kraujagyslinių audinių mineralizaciją. Mikroskopiniai nenormaliai padidėjusio farmakologinio poveikio kai kurių rūšių gyvūnų inkstams požymiai buvo

kanalėlių išsiplėtimas, kanalėlių ir geldelių mineralizacija, kai empagliflozino AUC ekspozicija maždaug 4 kartus viršijo klinikinės 25 mg dozės ekspoziciją.

Empagliflozinas nėra genotoksiškas.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo metu empagliflozinas nepadidino žiurkių patelių auglių išsivystymo dažnio, duodant didžiausią iki 700 mg/kg per parą dozę, kuri maždaug 72 kartus viršijo maksimalią klinikinę empagliflozino AUC ekspoziciją. Duodant didžiausias dozes, žiurkių patinams buvo nustatyti su gydymu susiję gerybiniai mezenterinių limfmazgių kraujagysliniai proliferaciniai pakitimai (hemangiomos), kurie nebuvo pastebėti duodant 300 mg/kg per parą dozes, kurios maždaug 26 kartus viršijo maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją. Sėklidžių intersticinių ląstelių augliai nustatyti dažniau, duodant žiurkėms 300 mg/kg per parą ir didesnes dozes, tačiau jie nebuvo nustatyti dažniau duodant 100 mg/kg per parą dozes, kurios maždaug 18 kartų viršijo maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją. Abu šie augliai dažnai būna žiurkėms, jų reikšmė žmonėms nėra tikėtina.

Empagliflozinas nepadidino auglių išsivystymo pelių patelėms dažnio, duodant iki 1 000 mg/kg per parą dozes, kurios maždaug 62 kartus viršijo maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją. Pelių patinams duodant 1 000 mg/kg per parą empagliflozino dozes, maždaug 11 kartų viršijusias maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją, išsivystė inkstų augliai, bet jie neišsivystė skiriant 300 mg/kg per parą dozes. Šių auglių išsivystymo mechanizmas priklauso nuo pelių patinų natūralaus polinkio į inkstų patologiją ir nuo metabolizmo pobūdžio, kuris skiriasi nuo žmonių metabolizmo. Manoma, kad duomenys apie pelių patinų inkstų auglius žmonėms yra nereikšmingi.

Kai empagliflozino ekspozicija buvo tokia, kuri pakankamai viršijo ekspoziciją žmogui pavartojus terapines dozes, nebuvo nustatyta nepageidaujamo empagliflozino poveikio vaisingumui ar ankstyvajam embriono vystymuisi. Organogenezės laikotarpiu vartotas empagliflozinas nebuvo teratogeniškas. Tik duodant toksines patelėms dozes, empagliflozinas taip pat sukėlė galūnių kaulų iškrypimus žiurkėms ir dažnesnį embriono ir (arba) vaisiaus praradimą triušiams.

Prenatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu, kai empagliflozino ekspozicija patelėms maždaug 4 kartus viršijo maksimalią klinikinę ekspoziciją, pastebėtas sumažėjęs jauniklių svorio prieaugis. Esant sisteminei empagliflozino ekspozicijai, prilygstančiai maksimaliai klinicinei ekspozicijai, tokio poveikio nenustatyta. Šių duomenų svarba žmogui neaiški.

Toksinio poveikio tyrime su žiurkių jaunikliais empagliflozinas buvo skiriamas nuo 21 dienos po atsivedimo iki 90 dienos. Tiktai skiriant 100 mg/kg/per parą dozę, kuri maždaug 11 kartų viršijo didžiausią 25 mg klinikinę dozę, žiurkių jaunikliams buvo pastebėtas nekenksmingas labai menkas ar nedidelis inkstų kanalėlių ir geldelių išsiplėtimas. Šie reiškiniai pranyko po 13 savaičių nebeskiriant vaisto.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Tablečių plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Talkas
Makrogolis (400)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės.
Pakuotėse yra 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Jardiance 10 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. gegužės 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jardiance 10 mg plėvele dengtos tabletės
Empagliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 10 mg empagliflozino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 x 1 plėvele dengtos tabletės
10 x 1 plėvele dengtų tablečių
14 x 1 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
70 x 1 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jardiance 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinės plokštelės (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jardiance 10 mg tabletės
Empagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jardiance 25 mg plėvele dengtos tabletės
Empagliflozinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 25 mg empagliflozino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 x 1 plėvele dengtos tabletės
10 x 1 plėvele dengtų tablečių
14 x 1 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
70 x 1 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jardiance 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinės plokštelės (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jardiance 25 mg tabletės
Empagliflozinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Jardiance 10 mg plėvele dengtos tabletės

Jardiance 25 mg plėvele dengtos tabletės

Empagliflozinas (*Empagliflozinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jardiance ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jardiance
3. Kaip vartoti Jardiance
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jardiance
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jardiance ir kam jis vartojamas

Jardiance veiklioji medžiaga yra empagliflozinas, kuris inkstuose blokuoja baltymą, vadinamą natrio-gliukozės antruoju vienakrypčiu nešikliu (SGLT2). SGLT2 neleidžia pašalinti gliukozės su šlapimu, absorbuodamas gliukozę, patekusią į šlapimą kraujo filtracijos inkstuose metu, į kraujotaką. Blokuodamas šį baltymą, vaistas sukelia gliukozės (cukraus kraujyje), natrio (druskos) ir vandens pašalinimą su šlapimu. Todėl sumažėja gliukozės kiekis kraujyje, kuris yra padidėjęs, nes sergate 2 tipo cukriniu diabetu.

- Jardiance vartojamas suaugusiems pacientams (18 metų ir vyresniems) 2 tipo cukriniam diabetui, kurio nepavyksta kontroliuoti vien mityba ir mankšta, gydyti.
- Jardiance galima vartoti be kitų vaistų pacientams, kurie negali vartoti metformino (kito vaisto nuo diabeto).
- Jardiance taip pat galima vartoti kartu su kitais vaistais cukriniam diabetui gydyti. Tai gali būti kiti per burną vartojami vaistai arba leidžiami, pvz., insulinas.

Svarbu, kad toliau laikytumėtės gydytojo, vaistininko arba slaugytojo duotų patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio.

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?

2 tipo cukrinis diabetas yra liga, kuri atsiranda dėl Jūsų genų ir dėl Jūsų gyvenimo būdo. Jei sergate 2 tipo cukriniu diabetu, Jūsų kasa gamina nepakankamai insulino gliukozės kiekiui kraujyje kontroliuoti ir Jūsų organizmas nesugeba veiksmingai naudoti savo insulino. Todėl kraujyje atsiranda daug gliukozės, kas gali sąlygoti širdies, inkstų ligas, aklumą ir blogą kraujo apytaką galūnėse.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jardiance

Jardiance vartoti negalima:

- jeigu yra alergija empagliflozinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir gydymo juo metu:

- apie tai, kaip galite išvengti skysčių netekimo.
- jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu. Šio tipo cukrinis diabetas paprastai prasideda jauname amžiuje, kai organizmas visiškai negamina insulino.
- jeigu atsirado greitas svorio netekimas, pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, smarkus troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salstelėjęs (acetono) kvapas iškvėpiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas, nedelsdami susisieki su gydytoju ar kreipkitės į arčiausią ligoninę. Šie simptomai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ – galimos diabeto komplikacijos dėl Jūsų šlapime ar kraujyje padidėjusio „ketoninių kūnų“ kiekio, nustatomo laboratoriniais tyrimais, – požymis. Diabetinės ketoacidozės atsiradimo rizika gali padidėti dėl ilgo nevalgymo, per gausaus alkoholio vartojimo, skysčių netekimo, staigaus insulino dozės sumažinimo ar dėl didesnio insulino poreikio ryšium su didesne operacija ar sunkia liga.
- jei yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas – gydytojas gali paprašyti Jus vartoti kitą vaistą.
- jei esate 75 metų amžiaus ar vyresnis, nes dėl vaisto vartojimo padidėjęs šlapimo išskyrimas gali sutrikdyti organizmo skysčių pusiausvyrą Jūsų organizme ir padidinti dehidracijos pavojų. Galimi požymiai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, po „dehidracija“.
- jei esate 85 metų ar vyresnis, nes Jums negalima pradėti vartoti Jardiance.
- jeigu jus pykina, viduriuojate arba karščiuojate arba negalite gerti ar valgyti. Šios būklės gali sukelti skysčio netekimą. Tokiu atveju gydytojas gali paprašyti nutraukti Jardiance vartojimą, kol nepraeis šie simptomai, kad būtų išvengta per didelio skysčio netekimo.
- jeigu sergate sunkia infekcine inkstų ar šlapimo takų liga su karščiavimu. Gydytojas gali paprašyti nutraukti Jardiance vartojimą, kol nepasveiksite.

Pėdų priežiūra

Kaip ir visiems diabetu sergantiems pacientams labai svarbu, kad reguliariai tikrintumėte pėdas ir laikytumėtės Jūsų sveikatos priežiūros specialisto nurodymų, kaip jas prižiūrėti.

Gliukozė šlapime

Dėl šio vaisto veikimo pobūdžio, kol jį vartojate, bus teigiamas cukraus šlapime tyrimo rezultatas.

Vaikams ir paaugliams

Jardiance nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi vartojimas šiems pacientams nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Jardiance

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistą, kuris šalina vandenį iš organizmo (diuretiką). Tokiu atveju gydytojas gali paprašyti nutraukti Jardiance vartojimą. Galimi per didelio organizmo skysčių netekimo požymiai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.
- jei vartojate kitų vaistų, kurie mažina cukraus kiekį kraujyje, pvz., insulino ar sulfonilkarbamidą. Gydytojas galbūt norės sumažinti šių kitų vaistų dozę, kad Jums per daug nesumažėtų cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jeigu esate nėščia, nevartokite Jardiance.

Nežinoma, ar Jardiance sukelia kenksmingą poveikį vaisiui. Jeigu žindote kūdikį, nevartokite Jardiance. Nežinoma, ar Jardiance išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jardiance gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Vartojant šį vaistą kartu su vaistais, kurie vadinami sulfonilkarbamidu, arba su insulinu, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (atsirasti hipoglikemija) ir pasireikšti tokie simptomai, kaip drebulys, prakaitavimas, matymo sutrikimas, tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų, jei vartodami Jardiance jaučiate svaigulį.

Jardiance sudėtyje yra laktozės

Jardiance sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Jardiance

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

- Pradinė Jardiance dozė yra viena 10 mg tabletė kartą per parą. Gydytojas nuspręs, ar reikia didinti dozę iki 25 mg kartą per parą.
- Jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla, gydytojas gali apriboti dozę iki 10 mg kartą per parą.
- Gydytojas skirs Jums tinkamo stiprumo vaistą. Nekeiskite dozės, kol gydytojas to nenurodys.

Kaip vartoti

- Nurykite visą tabletę užgerdami vandeniu.
- Tabletę galite gerti valgio metu arba kitu laiku.
- Tabletę galite gerti bet kuriuo dienos metu. Tačiau stenkitės ją išgerti kasdien tuo pačiu laiku. Tai padės Jums prisiminti, kad reikia ją išgerti.

Gydytojas gali skirti vartoti Jardiance kartu su kitu vaistu nuo diabeto. Nepamirškite visus vaistus vartoti kaip nurodė gydytojas, kad gydymo rezultatai Jūsų sveikatai būtų geriausi.

Dieta ir fizinis aktyvumas gali padėti organizmui geriau panaudoti cukrų, esantį kraujyje. Vartojant Jardiance svarbu toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio.

Ką daryti pavartojus per didelę Jardiance dozę?

Pavartoję per didelę Jardiance dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Jardiance

Ką daryti, pamiršus išgerti tabletę, priklauso nuo to, kiek liko laiko iki sekančios dozės.

- Jei iki sekančios dozės liko 12 valandų ar daugiau, išgerkite Jardiance tuoj pat, kai prisiminėte. Sekančią dozę gerkite įprastu laiku.
- Jei iki sekančios dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, nevartokite praleistos dozės. Sekančią dozę gerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos Jardiance dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Jardiance

Nepasitarę su savo gydytoju, Jardiance vartojimo nenutraukite. Jardiance vartojimą nutraukus, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami susisiekite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė koks nors iš toliau nurodyto šalutinio poveikio:

Diabetinė ketoacidozė, stebėta retai (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1 000 žmonių)

Toliau nurodyti diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. 2 skyrių „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“):

- padidėjęs „ketoninių kūnų“ kiekis Jūsų šlapime ar kraujyje,
- greitas svorio kritimas,
- pykinimas ar vėmimas,
- pilvo skausmas,
- didelis troškulys,
- greitas ir gilus kvėpavimas,
- sumišimas,
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis,
- salstelėjęs (acetono) kvapas iškvepiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tai gali pasireikšti nežiūrint į tai, koks gliukozės kiekis yra kraujyje. Jūsų gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą Jardiance.

Kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją, jei Jums pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija), pastebimas labai dažnai (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

Jeigu vartojate Jardiance kartu su kitu vaistu, kuris gali sumažinti cukraus kiekį kraujyje, pvz., su sulfonilkarbamidu arba insulinu, yra didesnis pavojus, kad sumažės cukraus kiekis kraujyje. Mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai gali būti:

- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas ar sumišimas, greitas širdies plakimas,
- labai didelis alkis, galvos skausmas.

Gydytojas pasakys Jums, kaip gydyti mažą cukraus kiekį kraujyje ir ką daryti, jeigu pasireiškė pirmiau minėti požymiai. Jeigu Jums pasireiškė mažo cukraus kiekio kraujyje simptomai, suvalgykite gliukozės tablečių, saldų užkandį ar išgerkite vaisių sulčių. Jei yra galimybė, išmatuokite cukraus kiekį kraujyje ir pailsėkite.

Šlapimo takų infekcinių ligų pastebima dažnai (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

Šlapimo takų infekcinės ligos požymiai:

- deginimo jausmas šlapinantis,
- drumstas šlapimas,
- skausmas dubens ar juosmens srityse (esant inkstų infekcijai).

Varymą šlapintis ar dažnesnį šlapinimąsi gali sąlygoti Jardiance veikimo būdas, tačiau šie simptomai gali būti ir šlapimo takų infekcijos požymiai. Jei jie sunkėja, taip pat turite kreiptis į gydytoją.

Skysčio netekimas, pastebima nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių)

Skysčio netekimo požymiai nėra specifiniai, tačiau gali būti:

- neįprastas troškulys,
- apsvaigimas arba svaigulys atsistoiant,
- apalpimas arba sąmonės netekimas.

Kitas šalutinis poveikis vartojant Jardiance:

Dažnas

- lytinių organų infekcinė liga, sukelta mieliagrybių (pienligė),
- padidėjęs šlapimo kiekis šlapinantis ar padažnėjęs šlapinimasis,
- niežulys,
- troškulys,
- kraujo tyrimai gali rodyti kraujo riebalų (cholesterolio) kiekio pokyčius.

Nedažnas

- įtampa ar skausmas šlapinantis,
- kraujo tyrimai gali rodyti inkstų funkcijos pakitimą (kreatinino ar šlapalo kiekis),
- kraujo tyrimai gali rodyti padidėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (hematokritą).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jardiance

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė yra pažeista arba bandymo ją atidaryti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jardiance sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra empagliflozinas.
 - Vienoje tableteje yra 10 mg arba 25 mg empagliflozino.
- Pagalbinės medžiagos yra
 - tabletės šerdis: laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus pabaigoje po „Jardiance sudėtyje yra laktozės“), mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.
 - tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), talkas, makrogolis (400) ir geltonasis geležies oksidas (E 172).

Jardiance išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jardiance 10 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, šviesiai geltonos, abipus išgaubtos ir suapvalintais kraštais. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „S10“, kitoje – Boehringer Ingelheim simbolis. Tablečių skersmuo yra 9,1 mm.

Jardiance 25 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios, šviesiai geltonos ir abipus išgaubtos. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „S25“, kitoje – Boehringer Ingelheim simbolis. Tabletės yra 11,1 mm ilgio ir 5,6 mm pločio.

Jardiance tabletės tiekiamos PVC/aliuminio perforuotomis dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis. Pakuotėse yra 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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.z.o.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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Natrio gliukozės 2 nešiklio (angl. *Sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitoriai kartu su dieta ir mankšta skiriami pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu; jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto.

2016 m. kovo mėn. kanagliflozino registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešė apie maždaug 2 kartus didesnę (palyginti su placebo grupe) apatinių galūnių amputacijos atvejų skaičių kanagliflozinu gydytų tiriamųjų grupėje, atliekant dar neužbaigtą registruotojo finansuojamą širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) reiškinį tyrimą CANVAS. Be to, atlikus šiuo metu tebevykdomo inkstų veiklos sutrikimų tyrimo CANVAS-R, kuriame dalyvaujantys pacientai panašūs į dalyvaujančius tyrime CANVAS, duomenų analizę, nustatyta amputacijos atvejų skaičiaus pokyčių.

Atsižvelgdamas į EMA gautą informaciją, nepriklausomas tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenų stebėjimo komitetas (IDMC), kuris turi galimybę susipažinti su visais išskoduotais su ŠKS susijusiais gydymo rezultatais ir saugumo duomenimis, rekomendavo tęsti tyrimą, taip pat imtis veiksmų šiai galimai rizikai sumažinti ir tinkamai informuoti dalyvius apie šią riziką.

2016 m. balandžio 15 d. Europos Komisija (EK) inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą; Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) buvo paprašyta įvertinti duomenų apie amputacijos atvejus poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, naudos ir rizikos santykiui, taip pat įvertinti, ar tai yra su visa šių vaistų klase susijusi problema, ir iki 2017 m. kovo 31 d. pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų keisti atitinkamų registracijos pažymėjimų sąlygų, juos panaikinti, sustabdyti jų galiojimo, ar juos reikėtų palikti galioti, ir ar nėra būtinybės taikyti laikinąsias priemones, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą.

2016 m. gegužės 2 d. buvo išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo siekta sveikatos priežiūros specialistus informuoti apie tai, kad atliekant kanagliflozino klinikinį tyrimą, buvo nustatytas du kartus didesnis apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacijos atvejų skaičius; be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad reikia informuoti pacientus apie nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Šiame pranešime sveikatos priežiūros specialistų taip pat buvo prašoma apsvarstyti galimybę nutraukti pacientų, kuriems prasidėję reiškiniai, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, gydymą šiuo vaistu.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog negalima atmesti galimybės, kad tai yra visiems šios klasės vaistams būdingas poveikis, kadangi visų SGLT2 inhibitorių veikimo principas toks pats, o galimas veikimo mechanizmas, dėl kurio padidėja amputacijos rizika, nežinomas, ir esminės priežasties, kurią būtų galima susieti tik su tais vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, šiuo metu neįmanoma nustatyti. Dėl šios priežasties 2016 m. liepos 6 d. EK rekomendavo išplėsti šią procedūrą, į ją įtraukiant visus įregistruotus SGLT2 inhibitorių klasės preparatus.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Apsvarstęs visus turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad gausėjantys tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina padidėjusią amputacijos riziką vartojant kanaglifloziną; mažai tikėtina, kad nustatytą amputacijos rizikos kanagliflozino ir placebo grupėse skirtumą lėmė atsitiktinumas. PRAC taip pat nusprendė, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinį tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant tuos duomenis buvo tam tikrų apribojimų.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais. Visų šios klasės vaistų veikimo būdas toks pat, o patvirtinto veikimo mechanizmo, kuris būtų būdingas tik kanagliflozinui, nėra. Todėl veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad lig šiol padidėjusi amputacijos rizika išryškėjo tik atliekant kanagliflozino tyrimus, bet šiuo metu vis dar atliekamas vienas didelis dapagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (DECLARE), o atlikus didelį empagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (EMPA-REG) tyrimą, sistemingų amputacijos atvejų nenustatyta. Taigi, šiuo metu neįmanoma nustatyti, ar padidėjusi amputacijos rizika yra visų šios klasės vaistų keliami rizika, ar ne.

Todėl, apsvaustęs visus pateiktus duomenis, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad pirmiau išvardytų preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet nusprendė, kad reikia keisti visų įregistruotų SGLT2 inhibitorių preparato informacinius dokumentus, juos papildant informacija apie apatinių galutinių amputacijos riziką, o į rizikos valdymo planą reikia įtraukti papildomą farmakologinio budrumo veiklą. Tyrimus CANVAS ir CANVAS-R numatoma užbaigti 2017 m., o tyrimus CREDENCE ir DECLARE – 2020 m. Galutinė šių tyrimų analizė, išskodavus jų duomenis, suteiks išsamesnės informacijos apie SGLT2 inhibitorių naudos ir rizikos santykį, ypač apatinių galūnių amputacijos riziką.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl A priede išvardytų preparatų;
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su apatinių galūnių amputacijos rizika pacientams, kurie nuo 2 tipo cukrinio diabeto gydomi natrio gliukozės 2 nešiklio (SGLT2) inhibitoriais;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog turimi tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina, kad gydymas kanaglifloziniu gali turėti įtakos apatinių galūnių, daugiausia kojos piršto, amputacijos rizikos padidėjimui;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant duomenis apie šiuos reiškinius buvo tam tikrų apribojimų;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad tai gali būti visų šios klasės vaistų keliami rizika;
- kadangi nepavyko nustatyti jokių konkrečių rizikos veiksnių, išskyrus bendro pobūdžio amputacijos rizikos veiksnius, kurie gali paskatinti tokių reiškinių vystymąsi, PRAC rekomendavo informuoti pacientus apie nuolatinę prevencinę pėdų priežiūrą ir patarti jiems nuolat vartoti pakankamai skysčių siekiant išvengti amputacijos;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad į visų A priede nurodytų preparatų informacinius dokumentus reikėtų įtraukti informaciją apie apatinių galūnių amputacijos riziką kartu su įspėjimu, kuriuo būtų atkreiptas sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų dėmesys į nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Įspėjimas dėl kanagliflozino taip pat apima informaciją apie tai, kad išsivysčius reiškiniams, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, galima apsvaustyti galimybę nutraukti gydymą šiuo vaistu. Į kanagliflozino preparato informacinius dokumentus apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacija taip pat įtraukta kaip nepageidaujama reakcija į vaistą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad reikėtų surinkti papildomos informacijos apie amputacijos atvejus naudojant atitinkamas klinikinių tyrimų pranešimo apie individualius atvejus formas (CRF), tolesnio stebėjimo po pateikimo rinkai klausimynus, naudojant bendrus MedDRA

terminų, kuriuos rekomenduojama vartoti pranešant apie reiškinius, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, sąrašus, taip pat atlikti atitinkamas didelių tyrimų, įskaitant poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimus, duomenų metaanalizes. Reikėtų atitinkamai atnaujinti visus rizikos valdymo planus – dėl jų ne vėliau kaip per mėnesį nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo reikia pateikti paraišką dėl atitinkamos variacijos;

taigi, PRAC priėjo prie išvados, kad A priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, o į rizikos valdymo planą turi būti įtraukta informacija apie papildomą farmakologinio budrumo veiklą.

Todėl PRAC rekomendavo pripažinti, kad pirmiau minėtų A priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede, registracijos pažymėjimo sąlygų keitimas yra pagrįstas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, bet turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy registracijos pažymėjimų sąlygas.