

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 10 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 154,3 mg bezūdens laktozes.

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 25 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 107,4 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

Apaļa, gaiši dzeltena, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar konusveida malām, iespaidumu "S10" vienā pusē un Boehringer Ingelheim logotipu otrā pusē (tabletes diametrs: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes

Ovāla, gaiši dzeltena, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "S25" vienā pusē un Boehringer Ingelheim logotipu otrā pusē (tabletes garums: 11,1 mm, tabletes platums: 5,6 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Jardiance ir indicēta nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem, papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm:

- monoterapijas veidā, ja metformīna lietošana tiek uzskatīta par nepiemērotu nepanesības dēļ;
- papildus citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai.

Pētījumu rezultātus par kombinācijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, kā arī pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg empagliflozīna vienu reizi dienā monoterapijā un kombinētā papildterapijā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai. Pacientiem, kuri panes empagliflozīnu 10 mg vienu reizi dienā un kuriem aGFĀ ir ≥ 60 ml/min/1,73 m², bet ir nepieciešama stingrāka glikēmijas kontrole, devu var palielināt līdz 25 mg vienu reizi dienā. Maksimālā diennakts deva ir 25 mg (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

Empagliflozīnu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, var apsvērt mazākas sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas lietošanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Iedarbības mehānisma dēļ empagliflozīna efektivitāte, samazinot glikēmiju, ir atkarīga no nieru darbības. Pacientiem ar aGFĀ ≥ 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl ≥ 60 ml/min devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ārstēšanu ar empagliflozīnu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl < 60 ml/min. Pacientiem, kuri panes empagliflozīnu un kuriem aGFĀ pastāvīgi pazeminās zemāk par 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl ir zemāks par 60 ml/min, empagliflozīna deva ir jākorrigē līdz 10 mg vienu reizi dienā vai tāda deva jā saglabā. Empagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc, ja aGFĀ pastāvīgi ir zemāks par 45 ml/min/1,73 m² vai CrCl pastāvīgi ir zemāks par 45 ml/min (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Empagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav sagaidāms, ka empagliflozīns šiem pacientiem būs efektīvs (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Empagliflozīna iedarbība ir pastiprināta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšanas pieredze ir ierobežota, un tāpēc empagliflozīna lietošana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir jāņem vērā palielināts dehidratācijas risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ierobežotās terapeitiskās pieredzes dēļ nav ieteicams uzsākt empagliflozīna terapiju 85 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Empagliflozīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabletes var lietot neatkarīgi no uztura. Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni. Ja ir izlaista deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Tajā pašā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji norādījumi

Jardiance nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidzoes ārstēšanai.

Diabētiskā ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par retiem diabētiskās ketoacidozes (DKA) gadījumiem, tai skaitā dzīvību apdraudošiem gadījumiem ar SGLT2 inhibitoriem, tostarp empagliflozīnu, ārstētiem pacientiem. Vairākos gadījumos šīs veselības problēmas izpausmes bija atipiskas - tikai mēreni paaugstināta glikozes koncentrācija asinīs (zem 14 mmol/l (250 mg/dl)). Nav zināms, vai, lietojot lielākas empagliflozīna devas, ir lielāks DKA rašanās risks.

Diabētiskās ketoacidozes iespējamība ir jāapsver tādu nespecifisku simptomu gadījumā kā slikta dūša, vemšana, anoreksija, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, apgrūtināta elpošana, dezorientācija, netipisks nogurums vai miegainība. Konstatējot šos simptomus, ketoacidozes noteikšanas izmeklējumi pacientiem ir jāveic nekavējoties, neatkarīgi no glikozes koncentrācijas asinīs rādītājiem.

Pacientiem ar iespējamu vai diagnosticētu DKA, ārstēšana ar empagliflozīnu ir nekavējoties jāpārtrauc.

Ārstēšana ir jāpārtrauc pacientiem, kuri ir ievietoti slimnīcā saistībā ar nopietnu ķirurģisku procedūru veikšanu vai akūtas, nopietnas slimības dēļ. Abos gadījumos ārstēšanu ar empagliflozīnu drīkst atsākt pēc tam, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies.

Pirms empagliflozīna lietošanas uzsākšanas ir jāapsver faktori pacienta anamnēzē, kuru dēļ pacientam varētu būt predispozīcija uz ketoacidozi.

Lielāka DKA iespējamība ir pacientiem ar mazu bēta šūnu funkcijas rezervi (piem., pacienti ar 2. tipa cukura diabētu ar zemu C-peptīdu rādītāju vai latentu autoimūnu diabētu pieaugušajiem (LADA) vai pacienti ar pankreatītu anamnēzē), pacienti ar veselības traucējumiem, kas izraisa ierobežotu pārtikas uzņemšanu vai smagu dehidratāciju, pacienti, kuriem ir samazinātas insulīna devas, un pacienti, kuriem akūtas slimības, ķirurģisku manipulāciju vai alkoholatkarības dēļ ir nepieciešams lielāks insulīna daudzums. Lietojot SGLT2 inhibitorus šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Atsākt ārstēšanu ar SGLT2 inhibitoriem pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšanas ar SGLT-2 inhibitoru laikā ir konstatēta DKA, nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad tiek konstatēts un novērsts cits nepārprotami provocējošs faktors.

Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu empagliflozīna lietošanas drošums un efektivitāte nav pārbaudīta, un empagliflozīnu nedrīkst lietot pacientu ar 1. tipa cukura diabētu ārstēšanai. Ierobežoti klīnisko pētījumu dati liecina, ka DKA bieži rodas, kad pacientu ar 1. tipa cukura diabētu ārstēšanai tiek lietoti SGLT2 inhibitori.

Nieru darbības traucējumi

Ārstēšanu ar Jardiance nedrīkst uzsākt pacientiem ar aGFĀ zemāku par 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl <60 ml/min. Pacientiem, kuri panes empagliflozīnu un kuriem aGFĀ pastāvīgi ir zemāks par 60 ml/min/1,73 m² vai CrCl zemāks par 60 ml/min, empagliflozīna deva ir jākorģē līdz 10 mg vienu reizi dienā vai tāda deva jāsauglabā. Empagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc, ja aGFĀ pastāvīgi ir zemāks par 45 ml/min/1,73 m² vai CrCl pastāvīgi ir zem 45 ml/min. Empagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem

ar nieru slimību pēdējā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav sagaidāms, ka empagliflozīns šiem pacientiem būs efektīvs (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības kontrole

Iedarbības mehānisma dēļ empagliflozīna efektivitāte, samazinot glikēmiju, ir atkarīga no nieru darbības. Tādēļ ir ieteicams novērtēt nieru darbību:

- pirms empagliflozīna lietošanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā, t.i., vismaz vienu reizi gadā (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- pirms jebkuru papildu zāļu vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas, ja tām ir iespējama negatīva ietekme uz nieru darbību.

Aknu bojājumi

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu bojājumiem empagliflozīna lietošanas laikā. Cēloniskā saistība starp empagliflozīna lietošanu un aknu bojājumiem nav pierādīta.

Hematokrīta paaugstināšanās

Empagliflozīna terapijas laikā novēroja hematokrīta paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Empagliflozīna ietekme uz glikozes izvadi ar urīnu ir saistīta ar osmotisko diurēzi, kas var ietekmēt hidratāciju. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir palielināts dehidratācijas risks. Salīdzinot ar placebo lietotājiem, lielākam skaitam pacientu, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu, bija ar dehidratāciju saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc šiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš šķidruma uzņemšanai, ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas var radīt dehidratāciju (piem., diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori). Pieredze 85 gadus vecu un vecāku pacientu ārstēšanā ir ierobežota. Empagliflozīna terapijas uzsākšana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dehidratācijas risks

Ņemot vērā SGLT-2 inhibitoru darbības mehānismu, terapijas izraisīto glikozūriju pavadošā osmotiskā diurēze var izraisīt nelielu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem empagliflozīna izraisīta asinsspiediena pazemināšanās var radīt risku (piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāro slimību, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem ar hipotensiju anamnēzē vai 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem).

Gadījumos, kad ir iespējama organisma dehidratācija (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimība), pacientiem, kuri lieto empagliflozīnu, ieteicams pastāvīgi rūpīgi kontrolēt dehidratācijas pakāpi (piemēram, fizikālie izmeklējumi, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskās analīzes, tostarp hematokrīta līmeņa noteikšana), kā arī elektrolītu līdzsvaru organismā. Ir jāapsver ārstēšanas ar empagliflozīnu pārtraukšana līdz brīdim, kad tiek novērsta dehidratācija.

Urīnceļu infekcijas

Gadījumu kopējais biežums vairākos 18 līdz 24 nedēļas ilgos, placebo kontrolētos, dubultaklos pētījumos, kad par urīnceļu infekciju ir ziņots kā par nevēlamu blakusparādību, bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 25 mg un placebo, un lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu, salīdzinot ar placebo, līdzīgi bieži tika konstatētas komplikētas urīnceļu infekcijas (tai skaitā nopietnas urīnceļu infekcijas, pielonefrīts vai urosepse). Tomēr ir jāapsver empagliflozīna lietošanas pārtraukšana uz laiku pacientiem ar komplikētām urīnceļu infekcijām.

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Pašlaik notiekošos, ilglaicīgos klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru ir novērots lielāks apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirkstu) amputācijas gadījumu skaits. Nav zināms, vai tas ir zāļu klases efekts. Visiem pacientiem ar cukura diabētu ir svarīgi sniegt padomu par ikdienas profilaktiskās pēdu aprūpes nozīmi.

Sirds mazspēja

Pieredze Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) I-II funkcionālajā klasē ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes, lietojot empagliflozīnu NYHA III-IV funkcionālajā klasē. *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā 10,1% pacientu ziņoja par sirds mazspēju, uzsākot pētījumu. Kardiovaskulāras nāves gadījumu skaita samazināšanās šiem pacientiem atbilda vispārējās pētījuma populācijas rādītājam.

Urīna laboratoriskie izmeklējumi

Pacientiem, kuri lieto Jardiance, šo zāļu darbības mehānisma dēļ būs pozitīvs rezultāts, nosakot glikozi urīnā.

Laktoze

Tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Empagliflozīns var pastiprināt tiazīdu un cilpas diurētisko līdzekļu urīndzenošo iedarbību un var palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un insulīna sekretogēni

Insulīns un insulīna sekretogēni (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi) var palielināt hipoglikēmijas risku. Tāpēc, lietojot kombinācijā ar empagliflozīnu, var būt jāsamazina insulīna vai insulīna sekretogēna deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz empagliflozīnu

In vitro dati liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5''-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 un UGT2B7 veikta glikuronidācija. Empagliflozīns ir cilvēka saistīšanās transportvielu OAT3, OATP1B1, un OATP1B3, bet ne OAT1 un OCT2, substrāts. Empagliflozīns ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein-BCRP*) substrāts.

Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar probenecīdu (UGT enzīmu un OAT3 inhibitors), empagliflozīna koncentrācija plazmā (C_{max}) palielinājās par 26%, bet laukums zem koncentrācijas-laika līknes (*area under the concentration-time curve, AUC*) palielinājās par 53%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

UGT indukcijas ietekme uz empagliflozīnu nav pētīta. Ir jāizvairās no vienlaicīgas UGT enzīmu stimulatoru lietošanas, jo pastāv efektivitātes samazināšanās risks.

Pētījumā par mijiedarbību ar gemfibrozilu (OAT3 un OATP1B1/1B3 transportvielu inhibitors *in vitro*) tika konstatēts, ka pēc vienlaicīgas lietošanas empagliflozīna C_{max} palielinājās par 15%, bet AUC palielinājās par 59%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Lietojot kopā ar rifampicīnu, OATP1B1/1B3 transportvielu inhibīcija izraisīja empagliflozīna C_{max} palielināšanos par 75% un AUC palielināšanos par 35%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Lietojot vai nelietojot vienlaicīgi ar verapamilu (P-gp inhibitors), empagliflozīna iedarbība bija līdzīga, un tas liecina, ka P-gp nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīnu.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, varfarīna, verapamila, ramiprila, simvastatīna, torasemīda un hidrohlortiazīda vienlaicīga lietošana neietekmē empagliflozīna farmakokinētiku.

Empagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Pētījumi *in vitro* liecina, ka empagliflozīns neizraisa CYP450 izoformu inhibīciju, inaktivāciju vai indukciju. Empagliflozīns neizraisa UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, vai UGT2B7 inhibīciju. Tādējādi galveno CYP450 un UGT izoformu mijiedarbība ar empagliflozīnu un vienlaicīgi lietotiem šo enzīmu substrātiem tiek uzskatīta par maz iespējamu.

Empagliflozīns terapeitiskās devās neizraisa P-gp inhibīciju. Balstoties uz pētījumiem *in vitro*, tiek uzskatīts, ka ir maz iespējams, ka empagliflozīns varētu mijiedarboties ar zālēm, kuras ir P-gp substrāti. Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar digoksīnu (P-gp substrātu), digoksīna AUC palielinājās par 6%, bet C_{max} palielinājās par 14%. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Empagliflozīns klīniski nozīmīgās koncentrācijās plazmā *in vitro* neinhibē cilvēka saistīšanās transportvielas (piemēram, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3), un, kā tādas, mijiedarbības ar šiem saistīšanās transportvielu substrātiem tiek uzskatītas par maz iespējamām.

Mijiedarbības pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem liecina, ka empagliflozīnam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, simvastatīna, varfarīna, ramiprila, digoksīna, diurētisko līdzekļu un perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par empagliflozīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka empagliflozīns šķērso placentu grūtniecības beigās ļoti ierobežotā apmērā, bet neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz agrīno embrionālo attīstību. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda nevēlamu ietekmi uz pēcnācēju postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā ieteicams atturēties no Jardiance lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Dati par empagliflozīna izdalīšanos cilvēka pienā nav pieejami. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par empagliflozīna izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Jardiance nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi par Jardiance ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Jardiance maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā (jo sevišķi, ja Jardiance lieto kombinācijā ar sulfonilurīnvielu un/vai insulīnu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Empagliflozīna drošuma izvērtēšanas klīniskajos pētījumos kopumā piedalījās 15 582 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, no kuriem 10 004 pacienti saņēma empagliflozīnu vai nu vienu pašu, vai kombinācijā ar metformīnu, sulfonilurīnvielu, pioglitazonu, DPP-4 inhibitoriem vai insulīnu.

Sešos 18 līdz 24 nedēļas ilgos, placebo kontrolētos pētījumos piedalījās 3534 pacienti, no kuriem 1183 ārstēja ar placebo, bet 2351 ārstēja ar empagliflozīnu. Vispārīgā nevēlamo blakusparādību sastopamība ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga, kā lietojot placebo. Biežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija hipoglikēmija, lietojot ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu (skatīt atsevišķo blakusparādību aprakstu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas klasificētas pēc orgānu sistēmu klases un MedDRA ieteicamiem terminiem, un, kuras ir dokumentētas pacientiem, kuri ir saņēmuši empagliflozīnu ar placebo kontrolētos pētījumos, ir norādītas tālāk esošajā tabulā (1. tabula).

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši absolūtajam sastopamības biežumam. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula: ar placebo kontrolētos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas ^a Urīnceļu infekcija ^a		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija (lietojot ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu) ^a	Slāpes		Diabētiskā ketoacidoze ^{*,b}
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Nieze (ģeneralizēta)		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			Dehidratācija ^a	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Pastiprināta urinācija ^a	Dizūrija	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts lipīdu līmenis serumā ^c	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs/ Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums ^a Hematokrīta paaugstināšanās ^d	

^a Papildu informāciju skatīt tālāk esošajos apakšpunktos.

^b No pieredzes, kas iegūta pēcreģistrācijas periodā.

^c Vidējais procentuālais pieaugums, salīdzinot ar sākuma stāvokli, attiecīgi 10 mg un 25 mg empagliflozīna grupā salīdzinājumā ar placebo bija šāds: kopējais holesterīns 4,9% un 5,7% salīdzinājumā ar 3,5%, ABL holesterīns 3,3% un 3,6% salīdzinājumā ar 0,4%, ZBL holesterīns 9,5% un 10,0% salīdzinājumā ar 7,5%, triglicerīdi 9,2% un 9,9% salīdzinājumā ar 10,5%.

^d Vidējās hematokrīta rādītāja izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija 3,4% un 3,6% attiecīgi 10 mg empagliflozīna grupā un 25 mg empagliflozīna grupā salīdzinājumā ar 0,1% placebo grupā. *EMPA-REG Outcome* pētījumā hematokrīta rādītāji normalizējās līdz sākotnējiem rādītājiem pēc 30 dienu novērošanas perioda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija

Attiecīgajos pētījumos hipoglikēmijas biežums bija atkarīgs no fona terapijas un biežums pacientiem, kuri lietoja empagliflozīnu un placebo monoterapijā, papildus metformīnam, papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā, papildus linagliptīnam un metformīnam, kā arī kā papildterapiju standarta aprūpes terapijai, lietojot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu medikamentozi iepriekš neārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu un metformīnu atsevišķu komponentu veidā), bija līdzīgs. Lielāks biežums tika konstatēts, lietojot papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai (empagliflozīns 10 mg: 16,1%, empagliflozīns 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), papildus bazālajam insulīnam ar metformīnu vai bez tā un ar sulfonilurīnvielu vai bez tās (empagliflozīns 10 mg: 19,5%, empagliflozīns 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg un 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% 78 nedēļās ilgā pētījumā), kā arī papildus MDI insulīnam ar metformīnu vai bez tā (empagliflozīns 10 mg: 39,8%, empagliflozīns 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% terapijas pirmajās

18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg: 51,1%, empagliflozīns 25 mg: 57,7%, placebo: 58% 52 nedēļās ilgā pētījumā).

Izteikta hipoglikēmija (situācijas, kad ir nepieciešama palīdzība)

Netika konstatēta izteiktas hipoglikēmijas biežuma palielināšanās pacientiem, kuri lietoja empagliflozīnu salīdzinājumā ar placebo monoterapijā, papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai, papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā, papildus linagliptīnam un metformīnam, kā papildterapiju standarta aprūpes terapijai un, lietojot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu medikamentozi iepriekš neārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu un metformīnu atsevišķu komponentu veidā). Lielāks biežums tika konstatēts, lietojot papildus bazālajam insulīnam ar metformīnu vai bez tā un ar sulfonilurīnvielu vai bez tās (empagliflozīns 10 mg: 0%, empagliflozīns 25 mg: 1,3%, placebo: 0% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt; empagliflozīns 10 mg: 0%, empagliflozīns 25 mg: 1,3%, placebo 0% 78 nedēļās ilgā pētījumā), kā arī papildus MDI insulīnam ar metformīnu vai bez tā (empagliflozīns 10 mg: 1,6%, empagliflozīns 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% terapijas pirmajās 18 nedēļās, kad insulīnu nebija iespējams koriģēt, un 52 nedēļās ilgā pētījumā).

Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas

Salīdzinot ar placebo (1,0%), ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem (empagliflozīns 10 mg: 4,0%, empagliflozīns 25 mg: 3,9%) biežāk tika dokumentēta vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas. Par šīm infekcijām biežāk tika ziņots sievietēm, kuras tika ārstētas ar empagliflozīnu (salīdzinājumā ar placebo), savukārt vīriešiem šī atšķirība biežumā bija mazāk izteikta. Dzimumorgānu sistēmas infekcijas bija vāji vai mēreni izteiktas.

Pastiprināta urinācija

Salīdzinot ar placebo (1,4%), ar empagliflozīnu ārstētiem pacientiem (empagliflozīns 10 mg: 3,5%, empagliflozīns 25 mg: 3,3%) biežāk tika konstatēta pastiprināta urinācija (tostarp polakiūrija, poliūrija un niktūrija). Pastiprināta urinācija bija vāji vai mēreni izteikta. Dokumentētās niktūrijas biežums placebo un empagliflozīna lietotājiem bija līdzīgs (<1%).

Urīnceļu infekcija

Gadījumu kopējais biežums, kad par urīnceļu infekciju ir ziņots kā par nevēlamu blakusparādību, bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 25 mg un placebo (7,0% un 7,2%), un lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (8,8%). Līdzīgi kā placebo lietotājiem, par urīnceļu infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem ar hroniskām vai recidivējošām urīnceļu infekcijām anamnēzē. Urīnceļu infekciju smaguma pakāpe (neliela, mērena, smaga) ar empagliflozīnu un placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīga. Par urīnceļu infekciju biežāk tika ziņots sievietēm, kuras tika ārstētas ar empagliflozīnu (salīdzinājumā ar placebo), savukārt vīriešiem netika konstatēta nekāda atšķirība.

Dehidratācija

Kopējais dehidratācijas biežums (tostarp pazemināts asinsspiediens (ambulatori), pazemināts sistoliskais asinsspiediens, dehidratācija, hipotensija, hipovolēmija, ortostatiska hipotensija un sinkope) ar empagliflozīnu (empagliflozīns 10 mg: 0,6%, empagliflozīns 25 mg: 0,4%) un ar placebo (0,3%) ārstētiem pacientiem bija līdzīgs. Salīdzinot ar placebo (2,1%), 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu 10 mg (2,3%) vai empagliflozīnu 25 mg (4,3%) biežāk tika konstatēti dehidratācijas notikumi.

Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs/samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums

Kopējais pacientu biežums ar paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs un pazeminātu glomerulāro filtrācijas ātrumu empagliflozīnam un placebo bija līdzīgs (kreatinīna līmenis asinīs paaugstinājās: empagliflozīns 10 mg 0,6%, empagliflozīns 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; glomerulārās filtrācijas ātrums samazinājās: empagliflozīns 10 mg 0,1%, empagliflozīns 25 mg 0%, placebo 0,3%). Sākotnējā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās un sākotnējā aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma samazināšanās pacientiem, kuri ārstēti ar empagliflozīnu, kopumā bija pārējo nepārtrauktas ārstēšanās gadījumā vai atgriezeniskas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos vienreizējas empagliflozīna devas līdz 800 mg (atbilst devai, kura 32 reizes pārsniedz lielāko ieteikto diennakts devu) veseliem brīvprātīgajiem un vairākas līdz 100 mg lielas empagliflozīna diennakts devas (atbilst devai, kura 4 reizes pārsniedz lielāko ieteikto diennakts devu) pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu netika konstatēta nekāda toksiska ietekme. Empagliflozīns pastiprināja glikozes izdalīšanos urīnā, kā rezultātā palielinājās urīna tilpums. Konstatētā urīna tilpuma palielināšanās nebija atkarīga no devas un nav klīniski nozīmīga. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu cilvēkiem.

Terapija

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāuzsāk, ņemot vērā pacienta klīnisko stāvokli. Empagliflozīna izvade hemodialīzes ceļā nav pētīta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, citas asins glikozes līmeni pazeminošas zāles, izņemot insulīnus. ATK kods: A10BX12

Darbības mehānisms

Empagliflozīns ir atgriezenisks, ļoti spēcīgs (IC_{50} 1,3 nmol) un selektīvi konkurējošs nātrija-glikozes kotransportvielas 2 (*sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2*) inhibitors. Empagliflozīns neinhibē citas glikozes transportā uz perifērajiem audiem svarīgās glikozes transportvielas un attiecībā pret *SGLT2* ir 5000 reīzu selektīvāks nekā attiecībā pret *SGLT1*, kas ir galvenā par glikozes uzsūkšanos zarnās atbildīgā transportviela. *SGLT2* ekspresija ir spēcīga nierēs, savukārt citos audos tās nav vispār, vai arī tā ir izteikta ļoti vāji. Kā galvenā transportviela tā atbild par glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperglikēmiju tiek filtrēts un reabsorbēts lielāks daudzums glikozes.

Empagliflozīns uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, samazinot glikozes reabsorbciju nierēs. Glikozes daudzums, kas ar šī mehānisma palīdzību tiek izvadīts caur nierēm, ir atkarīgs no glikozes koncentrācijas asinīs un GFĀ. *SGLT2* inhibīcija pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperglikēmiju izraisa pastiprinātu glikozes izdalīšanos ar urīnu. Turklāt empagliflozīna terapijas uzsākšana palielina nātrija izdali, izraisot osmotisko diurēzi un samazinot intravaskulāro tilpumu.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu glikozes izdalīšanās ar urīnu pastiprinājās uzreiz pēc pirmās empagliflozīna devas un 24 stundu dozēšanas intervālā bija pastāvīga. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu bija saglabājusies 4 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda beigās un bija vidēji apmēram 78 g dienā. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja tūlītēju glikozes koncentrācijas samazināšanos plazmā.

Empagliflozīns uzlabo glikozes koncentrāciju plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Empagliflozīna darbības mehānisms ir neatkarīgs no bēta šūnu funkcijas un insulīna ceļa, un tādēļ papildus samazinās hipoglikēmijas risks. Tika konstatēta bēta šūnu funkcijas surogātmarķieru, tostarp homeostāzes modeļa vērtējuma-β (*Homeostasis Model Assessment-B, HOMA-β*) uzlabošanās. Turklāt glikozes izdalīšanās ar urīnu izraisa kaloriju zudumu, kā rezultātā samazinās tauku daudzums organismā un samazinās ķermeņa masa. Empagliflozīna izraisīto glikozūriju pavada diurēze, kas var veicināt pastāvīgu un mērenu asinsspiediena pazemināšanos. Glikozūrija, nātrijurēze un osmotiskā diurēze, ko novēro empagliflozīna lietošanas laikā, var palīdzēt uzlabot kardiovaskulāros iznākumus.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Neatņemama 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas sastāvdaļa ir glikēmijas kontroles uzlabošana un kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazināšana.

Efektivitāte, samazinot glikēmiju un kardiovaskulāros iznākumus, tika vērtēta 12 dubultmaskētos, ar placebo un aktīvo vielu kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros tika ārstēti kopumā 14 663 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, no kuriem 9295 saņēma empagliflozīnu (empagliflozīns 10 mg: 4165 pacienti; empagliflozīns 25 mg: 5130 pacienti). Piecos pētījumos terapijas ilgums bija 24 nedēļas; šo pētījumu pagarinājumos un citos pētījumos pacienti lietoja empagliflozīnu līdz 102 nedēļām ilgi.

Ārstēšana ar empagliflozīnu monoterapijā un kombinācijā ar metformīnu, pioglitazonu, sulfonilurīnvielu, DPP-4 inhibitoriem un insulīnu izraisīja klīniski nozīmīgu HbA1c, glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, ķermeņa masas, kā arī sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena uzlabošanos. Empagliflozīna 25 mg lietošanas rezultātā bija vairāk pacientu, kuriem mērķa HbA1c bija zem 7%, kā arī mazāk pacientu, kuriem bija nepieciešama neatliekama palīdzība glikēmijas kontroles nodrošināšanā (salīdzinājumā ar empagliflozīnu 10 mg un placebo). Augstāks sākotnējais HbA1c līmenis bija saistīts ar izteiktāku HbA1c līmeņa pazemināšanos. Turklāt empagliflozīna pievienošana standarta aprūpes terapijai samazināja kardiovaskulāro mirstību 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāro slimību.

Monoterapija

Empagliflozīna efektivitāti un drošumu monoterapijā vērtēja dubultmaskētā, ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētā, 24 nedēļas ilgā pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem. Ārstējot ar empagliflozīnu, novēroja statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) HbA1c samazinājumu salīdzinājumā ar placebo (2. tabula) un klīniski nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā samazinājumu. Iepriekš noteiktā pacientu ($N=201$) ar sākotnējo HbA1c rādītāju $\geq 8,5\%$ analizē ārstēšanas rezultātā HbA1c samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija -1,44% empagliflozīna 10 mg lietotājiem, -1,43% empagliflozīna 25 mg lietotājiem, -1,04% sitagliptīna lietotājiem, savukārt placebo lietotājiem tas palielinājās par 0,01%. Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā šī pētījuma pagarinājumā HbA1c, ķermeņa masas un asinsspiediena samazinājums saglabājās līdz 76. nedēļai.

2. tabula: efektivitātes rezultāti 24 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu monoterapijā^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptīns
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,91	7,87	7,86	7,85
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²				
N	228	224	224	223
Ķermeņa masa (kg)				
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	78,23	78,35	77,80	79,31
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
SAS (mmHg)⁴				
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	130,4	133,0	129,9	132,5
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesei (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas.

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

² Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprinošu pārbaudes procedūru rezultātā.

³ 95% TI.

⁴ LOCF, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas).

*p-vērtība <0,0001.

Kombinētā terapija

Empagliflozīns papildus metformīnam, sulfonilurīnvielai, pioglitazonam

Lietojot empagliflozīnu papildus metformīnam, metformīnam un sulfonilurīnvielai vai pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā, konstatēja statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) HbA1c un ķermeņa masas samazinājumu (salīdzinājumā ar placebo) (3. tabula). Papildus konstatēja klīniski nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazinājumu (salīdzinājumā ar placebo).

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā šo pētījumu pagarinājumā HbA1c, ķermeņa masas un asinsspiediena samazinājums saglabājās līdz 76. nedēļai.

3. tabula: efektivitātes rezultāti 24 nedēļas ilgos, ar placebo kontrolētos pētījumos^a

Papildus metformīna terapijai			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,90	7,94	7,86
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	79,73	81,59	82,21
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
SAS (mmHg)²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	128,6	129,6	130,0
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Atšķirība no placebo ¹ (95% TI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,15	8,07	8,10
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	76,23	77,08	77,50
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,39	-2,16	-2,39

Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
SAS (mmHg)²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	128,8	128,7	129,3
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Atšķirība no placebo ¹ (95% TI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Papildus pioglitazonam ar metformīnu vai bez tā			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,16	8,07	8,06
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	78,1	77,97	78,93
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,34	-1,62	-1,47
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
SAS (mmHg)³			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	125,7	126,5	126
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,7	-3,1	-4,0
Atšķirība no placebo ¹ (95% TI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju

² Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprināšanu pārbaudes procedūru rezultātā

³ *LOCF*, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas)

* p-vērtība <0,0001

Kombinācijā ar meformīnu medikamentozī iepriekš neārstētiem pacientiem

Tika veikts 24 nedēļas ilgs vairāku faktoru ietekmes pētījums, lai novērtētu empagliflozīna efektivitāti un drošumu medikamentozī iepriekš neārstētiem pacientiem. Lietojot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu (5 mg un 500 mg; 5 mg un 1000 mg; 12,5 mg un 500 mg; 12,5 mg un 1000 mg divas reizes dienā), tika konstatēts statistiski nozīmīgs HbA1c rādītāja uzlabojums (4. tabula), kā arī lielāks glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (salīdzinājumā ar atsevišķajiem komponentiem) un svara (salīdzinājumā ar metformīnu) samazinājums.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti 24. nedēļā, salīdzinot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu un atsevišķos komponentus^a

	Empagliflozīns 10 mg ^b			Empagliflozīns 25 mg ^b			Metformīns ^c	
	+ Metf. 1000 mg ^c	+ Metf. 2000 mg ^c	Bez metf.	+ Metf. 1000 mg ^c	+ Metf. 2000 mg ^c	Bez metf.	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Sākotnējais (vid.)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Salīdzinot ar empaglifl. (95% TI) 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)			
Salīdzinot ar metf. (95% TI) 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)			

Metf. = metformīns; empaglifl. = empagliflozīns.

¹ vidējā, atbilstoši sākotnējam rādītājam koriģētā vērtība.

^a Analīzes veiktas, izmantojot datu kopumu pilnai analīzei (*FAS*) un novēroto gadījumu (*observed cases, OC*) pieeju.

^b Divās vienādās devās dienā, lietojot kopā ar metformīnu.

^c Divās vienādās devās dienā.

* $p < 0,0062$ attiecībā uz HbA1c.

Empagliflozīns pacientiem, kuriem metformīns un linagliptīns nenodrošina pietiekamu kontroli
Pacientiem, kuriem metformīns un linagliptīns 5 mg nenodrošina pietiekamu kontroli, ārstēšana ar empagliflozīnu 10 mg vai 25 mg, salīdzinājumā ar placebo, izraisīja statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) HbA1c un ķermeņa masas samazināšanos (5. tabula). Salīdzinājumā ar placebo, tā papildus izraisīja klīniski nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos.

5. tabula: efektivitātes rezultāti 24 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem, kuriem metformīns un linagliptīns 5 mg nenodrošina pietiekamu kontroli

Papildus metformīnam un linagliptīnam 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozīns⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Sākotnējais (vid.)	7,96	7,97	7,97
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	0,14	-0,65	-0,56
Atšķirība no placebo (95% TI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Ķermeņa masa (kg)³			
Sākotnējais (vid.)	82,3	88,4	84,4
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Atšķirība no placebo (95% TI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Sākotnējais (vid.)	130,1	130,4	131,0
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Atšķirība no placebo (95% TI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Vidējā, atbilstoši sākotnējam rādītājam koriģētā vērtība.

² Nav novērtēta statistiskā ticamība; nav secīgas sekundāro galauztādījumu pārbaudes procedūras daļa.

³ Veicot *FAS (OC)*, atkārtoto mērījumu jauktajā modelī tika ietverts sākotnējais HbA1c rādītājs, sākotnējais aGFĀ rādītājs (*MDRD*), ģeogrāfiskais reģions, apmeklējums, terapija un mijiedarbība ar ārstēšanas faktora efektu atkarībā no apmeklējuma. Attiecībā uz svaru tika ietverts sākotnējais svars.

⁴ Atkārtoto mērījumu jauktajā modelī tika ietverts sākotnējais SAS un sākotnējais HbA1c rādītājs kā lineāra(-s) kovariāta(-s), kā arī sākotnējais aGFĀ, ģeogrāfiskais reģions, terapija, apmeklējums un mijiedarbība ar ārstēšanas faktora efekta atkarībā no apmeklējuma kā fiksētie efekti.

⁵ Pacienti, kuri pēc randomizācijas bija placebo grupā, saņēma placebo un linagliptīnu 5 mg ar metformīnu fona terapijā.

⁶ Pacienti, kuri pēc randomizācijas bija empagliflozīna 10 mg vai 25 mg grupā, saņēma empagliflozīnu 10 mg vai 25 mg un linagliptīnu 5 mg ar metformīnu fona terapijā.

* p-vērtība < 0,0001.

Iepriekš noteiktā pacientu apakšgrupā pacientiem, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija vienāds ar 8,5% vai lielāks, HbA1c samazinājums pēc 24 nedēļām ($p < 0,0001$), lietojot empagliflozīnu 10 mg vai 25 mg, salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija -1,3% (salīdzinājumā ar placebo).

Empagliflozīna 24 mēnešu dati, lietojot to papildus metformīnam, salīdzinājumā ar glimepirīdu
Pētījumā, kurā tika salīdzināta empagliflozīna 25 mg un glimepirīda (līdz 4 mg dienā) lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot tikai metformīnu, empagliflozīna lietošana vienu reizi dienā, salīdzinot ar glimepirīdu, izraisīja lielāku HbA1c samazinājumu (6. tabula) un klīniski nozīmīgu glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā samazinājumu. Lietojot empagliflozīnu katru dienu, statistiski nozīmīgi samazinājās ķermeņa masa,

sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens, kā arī statistiski nozīmīgi samazinājās to pacientu skaits, kuriem bija hipoglikēmijas gadījumi (salīdzinājumā ar glimepirīdu (2,5% empagliflozīna lietotājiem, 24,2% glimepirīda lietotājiem, $p < 0,0001$)).

6. tabula: efektivitātes rezultāti 104 nedēļas ilgā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā, kurā salīdzināja empagliflozīnu un glimepirīdu papildus metformīnam^a

	Empagliflozīns 25 mg	Glimepirīds ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,92	7,92
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,66	-0,55
Atšķirība no glimepirīda ¹ (97,5% TI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²	33,6	30,9
N	765	780
Ķermeņa masa (kg)		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	82,52	83,03
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-3,12	1,34
Atšķirība no glimepirīda ¹ (97,5% TI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
SAS (mmHg)²		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	133,4	133,5
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-3,1	2,5
Atšķirība no glimepirīda ¹ (97,5% TI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas.

^b Līdz 4 mg glimepirīda.

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

² *LOCF*, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas).

* p-vērtība <0,0001 līdzvērtīgumam un p-vērtība = 0,0153 pārākumam.

** p-vērtība <0,0001.

Papildus insulīna terapijai

Empagliflozīns papildus insulīnam vairākas reizes dienā

Empagliflozīna efektivitāte un drošums, lietojot to papildus vairākas reizes dienā lietotam insulīnam ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, tika vērtēta dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 52 nedēļas ilgā pētījumā. Pirmajās 18 nedēļās un pēdējās 12 nedēļās insulīna deva tika saglabāta stabila, bet laikā no 19. līdz 40. nedēļai tā tika koriģēta, lai nodrošinātu glikozes līmeni pirms ēšanas <100 mg/dl [5,5 mmol/l] un glikozes līmeni pēc ēšanas <140 mg/dl [7,8 mmol/l]. Salīdzinot ar placebo, empagliflozīns 18. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c uzlabojumu (7. tabula).

52. nedēļā ārstēšana ar empagliflozīnu bija izraisījusi statistiski nozīmīgu HbA1c līmeņa un insulīna patēriņa samazinājumu, salīdzinot ar placebo, un glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā un ķermeņa masas samazinājumu.

7. tabula: efektivitātes rezultāti 18. un 52. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu papildus vairākas reizes dienā lietotām insulīna devām ar metformīnu vai bez tā.

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) 18. nedēļā			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,33	8,39	8,29
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) 52. nedēļā²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,25	8,40	8,37
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7% (52. nedēļā)			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insulīna deva (SV/dienā) 52. nedēļā²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	89,94	88,57	90,38
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	10,16	1,33	-1,06
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Ķermeņa masa (kg) 52. nedēļā²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	96,34	96,47	95,37
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,44	-1,95	-2,04
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

² 19.-40. nedēļa: korekcijas līdz mērķa vērtībai shēmainsulīna devas pielāgošanai, lai sasniegtu iepriekš noteiktos glikozes mērķa līmeņus (pirms ēšanas <100 mg/dl (5,5 mmol/l), pēc ēšanas <140 mg/dl (7,8 mmol/l)).

* p-vērtība <0,0001.

** p-vērtība = 0,0003.

*** p-vērtība = 0,0005.

p-vērtība = 0,0040.

Empagliflozīns papildus insulīna pamatterapijai

Empagliflozīna efektivitāte un drošums, lietojot to papildus insulīna pamatterapijai ar vai bez metformīna un/vai sulfonilurīnvielas, tika vērtēta dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 78 nedēļas ilgā pētījumā. Pirmajās 18 nedēļās insulīna deva tika saglabāta stabila, bet turpmākajās 60 nedēļās tā tika koriģēta, lai sasniegtu glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā <110 mg/dl.

Empagliflozīns 18. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c uzlabojumu (8. tabula).

Empagliflozīns 78. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un insulīna patēriņa samazinājumu (salīdzinājumā ar placebo). Turklāt empagliflozīns samazināja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā, ķermeņa masu un asinsspiedienu.

8. tabula: efektivitātes rezultāti 18. un 78. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu papildus bazālajam insulīnam ar metformīnu vai sulfonilurīnvielu vai bez tā/tās.^a

	Placebo	Empagliflozīns 10 mg	Empagliflozīns 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) 18. nedēļā			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,10	8,26	8,34
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) 78. nedēļā			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,09	8,27	8,29
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Bazālā insulīna deva (SV/dienā) 78. nedēļā²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	47,84	45,13	48,43
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	5,45	-1,21	-0,47
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*) - Beidzēji, izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

* p-vērtība <0,0001.

** p-vērtība <0,025.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem, 52 nedēļu dati ar placebo kontrolētā pētījumā

Empagliflozīna efektivitāti un drošumu, lietojot papildus pret diabēta terapijai, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vērtēja dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 52 nedēļas ilgā pētījumā.

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar empagliflozīnu 24. nedēļā statistiski nozīmīgi samazināja HbA1c (9. tabula) un klīniski nozīmīgi uzlaboja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā. HbA1c, ķermeņa masas un asinsspiediena uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai.

9. tabula: rezultāti 24. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar nieru darbības traucējumiem^a

	Placebo	Empagliflozīns 10 mg	Empagliflozīns 25 mg	Placebo	Empagliflo- zīns 25 mg
	aGFĀ ≥60 līdz <90 ml/min/1,73 m ²			aGFĀ ≥30 līdz <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Atšķirība no placebo ¹ (95% TI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Ķermeņa masa (kg)²					
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Atšķirība no placebo ¹ (95% TI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
SAS (mmHg)²					
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Atšķirība no placebo ¹ (95% TI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas.

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

² Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprinošu pārbaudes procedūru rezultātā.

* p<0,0001.

Kardiovaskulārais iznākums

Dubultaklā, placebo kontrolētā *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā salīdzināja empagliflozīna 10 mg un 25 mg apvienotās devas ar placebo kā papildterapiju standarta aprūpes terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diagnosticētu kardiovaskulāro slimību. Kopumā tika ārstēti 7020 pacienti (empagliflozīns 10 mg: 2345, empagliflozīns 25 mg: 2342, placebo: 2333), mediānais novērošanas periods pēc ārstēšanas bija 3,1 gads. Vidējais pacientu vecums bija 63 gadi, vidējais HbA1c – 8,1%, 71,5% pacientu bija vīrieši. Sākuma stāvoklī 74% pacientu ārstēšanā bija saņēmuši metformīnu, 48% – insulīnu un 43% – sulfonilurīnvielas atvasinājumus. Aptuveni pusei pacientu (52,2%) aGFĀ bija 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% – 45-60 ml/min/1,73 m² un 7,7% – 30-45 ml/min/1,73 m².

12. nedēļā novēroja korigēto vidējo (standartklūda) HbA1c uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo 0,11% (0,02) placebo grupā, 0,65% (0,02) un 0,71% (0,02) attiecīgi empagliflozīna 10 mg un 25 mg grupā. Pēc pirmām 12 nedēļām glikēmijas kontrole tika optimizēta neatkarīgi no pētījumā noteiktās terapijas. Tādēļ ietekme tika samazināta 94. nedēļā, rādot korigēto vidējo (standartklūda) HbA1c uzlabojumu 0,08% (0,02) placebo grupā, 0,50% (0,02) un 0,55% (0,02) attiecīgi empagliflozīna 10 mg un 25 mg grupā.

Empagliflozīns bija pārāks, samazinot primārā kombinētā mērķa kritērija – kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta, sastopamību, salīdzinot ar placebo. Ārstēšanas efektivitāti galvenokārt noteica ievērojama kardiovaskulāras nāves gadījumu skaita samazināšanās, bet netika novērotas būtiskas izmaiņas neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta sastopamībā. Kardiovaskulāras nāves gadījumu skaita samazināšanās bija līdzīga empagliflozīna 10 mg un 25 mg devai (1. attēls), un to apstiprināja vispārējās dzīvildzes palielināšanās (10. tabula).

Efektivitāte kardiovaskulārās mirstības profilaksē netika pārlicinoši pierādīta pacientiem, kuri lietoja DPP-4 inhibitorus, un melnās rases pacientiem, jo šīs grupas *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā bija nepietiekami pārstāvētas.

10. tabula. Ārstēšanas ietekme uz primāro salikto mērķa kritēriju, tā sastāvdaļām un mirstību^a

	Placebo	Empagliflozīns^b
N	2333	4687
Laiks līdz pirmajai KV nāvei, neletālam MI vai neletālam insultam, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95,02% TI) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p vērtība pārākumam		0,0382
KV nāve, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,62 (0,49, 0,77)
p vērtība		<0,0001
Neletāls MI, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,87 (0,70, 1,09)
p vērtība		0,2189
Neletāls insults, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		1,24 (0,92, 1,67)
p vērtība		0,1638
Jebkādas etioloģijas mirstība, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,68 (0,57, 0,82)
p vērtība		<0,0001
Nekardiovaskulāra mirstība, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulārs, MI = miokarda infarkts.

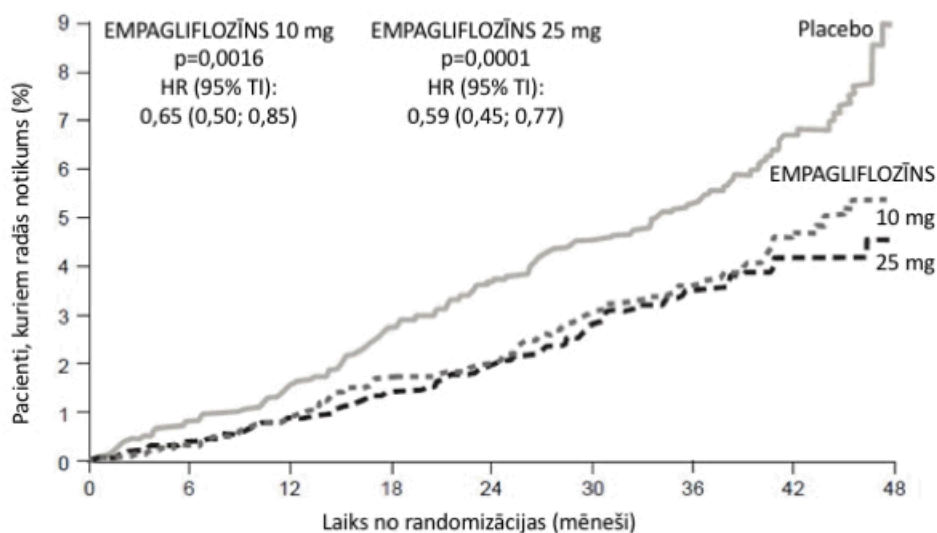
^a Ārstētā kopa (ĀK), t.i., pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu.

^b Empagliflozīna 10 mg un 25 mg apvienotās devas.

* Tā kā pētījuma dati tika iekļauti starpposma analizē, tika izmantots divpusējs 95,02% ticamības intervāls, kas atbilst p vērtībai, kas mazāka nekā 0,0498 ticamībai.

1. attēls. Laiks līdz kardiovaskulāras nāves gadījumam *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā

Atsevišķas empagliflozīna devas salīdzinājumā ar placebo



Riska pacientu skaits									
EMPAGLIFLOZĪNS 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZĪNS 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos empagliflozīns monoterapijā vai papildterapijā ar metformīnu, pioglitazonu vai metformīnu apvienojumā ar sulfonilurīnvielu radīja šādas vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā sākotnējā rādītāja izmaiņas: -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] empagliflozīna 10 mg lietotājiem un -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] empagliflozīna 25 mg lietotājiem (salīdzinājumā ar placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l])). Šāda iedarbība tika novērota pēc 24 nedēļām un saglabājās 76 nedēļas.

Glikozes līmenis 2 stundas pēc ēšanas

Lietojot empagliflozīnu papildus metformīnam vai metformīnam un sulfonilurīnvielai, pēc 24 nedēļām tika konstatēts klīniski nozīmīgs glikozes līmeņa samazinājums 2 stundas pēc ēšanas (uztura tolerances tests) (papildus metformīnam: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozīns 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozīns 25 mg: -44,6 mg/dl, papildus metformīnam un sulfonilurīnvielai: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozīns 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozīns 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pacienti ar augstu sākotnējo HbA1c rādītāju (>10%)

Iepriekš noteiktā, apkopotā trīs 3. fāzes pētījumu datu analizē atklāta ārstēšana ar empagliflozīnu 25 mg pacientiem ar smagu hiperglikēmiju (N=184, vidējais sākotnējais rādītājs HbA1c 11,15%) izraisīja klīniski nozīmīgu HbA1c samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, par 3,27% (24. nedēļā); šajos pētījumos nebija ietvertas placebo vai empagliflozīna 10 mg lietotāju grupas.

Kermeņa masa

Iepriekš noteiktā, apkopotā 4 ar placebo kontrolētu pētījumu datu analīzē ārstēšana ar empagliflozīnu pēc 24. nedēļām bija izraisījusi ķermeņa masas samazināšanos (-0,24 kg placebo lietotājiem, -2,04 kg empagliflozīna 10 mg lietotājiem un -2,26 kg empagliflozīna 25 mg lietotājiem), kas saglabājās līdz 52. nedēļai (-0,16 kg placebo lietotājiem, -1,96 kg empagliflozīna 10 mg lietotājiem un -2,25 kg empagliflozīna 25 mg lietotājiem).

Asinsspiediens

Empagliflozīna efektivitāti un drošumu vērtēja dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 12 nedēļas ilgā pētījumā ar pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un augstu asinsspiedienu, kuri lietoja dažādus pretdiabēta un maksimāli 2 antihipertensīvos līdzekļus. Lietojot empagliflozīnu vienu reizi dienā, statistiski nozīmīgi uzlabojās HbA1c, kā arī 24 stundu vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens (saskaņā ar ambulatori veiktajiem asinsspiediena mērījumiem) (11. tabula). Ārstēšanas ar empagliflozīnu rezultātā pazeminājās SAS un DAS sēdus stāvoklī.

11. tabula: efektivitātes rezultāti 12. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nekontrolējamu asinsspiedienu^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) 12. nedēļā¹			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,90	7,87	7,92
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ²	0,03	-0,59	-0,62
Atšķirība no placebo ² (95% TI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 stundu SAS 12. nedēļā³			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	131,72	131,34	131,18
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Atšķirība no placebo ⁴ (95% TI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 stundu DAS 12. nedēļā³			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	75,16	75,13	74,64
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Atšķirība no placebo ⁵ (95% TI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*).

¹ LOCF, vērtības pēc akūtas pretdiabēta terapijas (cenzētas).

² Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam.

³ LOCF, vērtības pēc akūtas pretdiabēta terapijas vai akūtas pretdiabēta terapijas maiņas (cenzētas)

⁴ Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam SAS, sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam.

⁵ Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam DAS, sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam.

* p-vērtība <0,0001.

** p-vērtība <0,001.

Iepriekš noteiktā, apkopotā 4 ar placebo kontrolētu pētījumu datu analīzē ārstēšana ar empagliflozīnu 24 nedēļu laikā salīdzinājumā ar placebo (-0,5 mmHg) samazināja sistolisko asinsspiedienu

(empagliflozīns 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozīns 25 mg: -4,3 mmHg) un salīdzinājumā ar placebo (-0,5 mmHg) samazināja diastolisko asinsspiedienu (empagliflozīns 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozīns 25 mg: -2,0 mmHg), un samazinājums saglabājās līdz 52. nedēļai.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Jardiance vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Empagliflozīna farmakokinētika ir plaši raksturota veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pēc perorālas lietošanas empagliflozīns strauji uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais T_{max}) sasniedzot 1,5 stundas pēc devas ieņemšanas. Tādējādi koncentrācija plazmā mazinājās bifāziskā veidā ar strauju izkļiedes fāzi un relatīvi lēnu gala fāzi. Lietojot empagliflozīnu 10 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas AUC bija 1870 nmol.h, bet C_{max} bija 259 nmol/l. Lietojot empagliflozīnu 25 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas AUC bija 4740 nmol.h, bet C_{max} bija 687 nmol/l. Empagliflozīna sistēmiskā iedarbība pastiprinās proporcionāli lietotajai devai. Empagliflozīna vienas devas un līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametri bija līdzīgi, un tas liecina par laika ziņā lineāru farmakokinētiku. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības empagliflozīna farmakokinētikā veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Lietojot empagliflozīnu 25 mg pēc augsta tauku satura vai augsta kaloriju satura maltītes, tā iedarbība nedaudz pavājinājās; AUC samazinājās par apmēram 16%, savukārt C_{max} samazinājās par apmēram 37% (salīdzinājumā ar stāvokli tukšā dūšā). Konstatētā uztura ietekme uz empagliflozīna farmakokinētiku netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un empagliflozīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkļiede

Balstoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais līdzsvara stāvokļa izkļiedes tilpums bija 73,8 l. Pēc perorālas [^{14}C] empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem eritrocītu sadalījums bija aptuveni 37%, bet saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija 86%.

Biotransformācija

Cilvēka plazmā netika konstatēti nekādi būtiski empagliflozīna metabolīti, un vislielākajā daudzumā konstatētie metabolīti bija trīs glikuronīda konjugāti (2-, 3- un 6-O glikuronīds). Katra metabolīta sistēmiskā iedarbība bija zem 10% no kopējā ar zālēm saistītā materiāla. *In vitro* pētījumi liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 un UGT1A9 veikta glikuronidācija.

Eliminācija

Balstoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais terminālais empagliflozīna eliminācijas pusperiods bija 12,4 stundas, bet šķietamais perorālais klīrenss bija 10,6 l/h. Empagliflozīna perorālā klīrensa variabilitāte starp pētāmajām personām un atlikuma variabilitāte bija attiecīgi 39,1% un 35,8%. Lietojot vienu reizi dienā, empagliflozīna līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta līdz piektajai devai. Atbilstoši pusperiodam līdzsvara stāvoklī novēroja līdz 22% uzkrāšanos saistībā ar plazmas AUC. Pēc perorālas [^{14}C]-empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem apmēram 96% no ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika izvadīta ar fēcēm (41%) vai urīnu (54%). Lielākā daļa ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar fēcēm, bija sākotnējais

pamatsavienojums neizmainītā veidā, un apmēram puse no ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar urīnu, bija sākotnējais pamatsavienojums neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nelieliem, mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 - <90 ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar nieru mazspēju/nieru slimību pēdējā stadijā (*end stage renal disease, ESRD*) empagliflozīna AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 18%, 20%, 66% un 48% (salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju/ESRD bija līdzīga. Empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar nelieliem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija par aptuveni 20% lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Populācijas farmakokinētiskā analīze liecināja, ka empagliflozīna šķīstamais perorālais klīrens samazinājās, samazinoties aGFĀ, un tā rezultātā pastiprinājās zāļu iedarbība.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar nelieliem, mēreniem un smagiem aknu darbības traucējumiem saskaņā ar Child-Pugh klasifikāciju, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību, empagliflozīna AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 23%, 47% un 75%, bet C_{max} palielinājās attiecīgi par apmēram 4%, 23% un 48%.

Ķermeņa masas indekss

Balstoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzes, ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku. Šajā analīzē tika noteikts, ka AUC bija par 5,82%, 10,4% un 17,3% mazāks nekā pacientiem ar ĶMI attiecīgi 30, 35 un 45 kg/m² (salīdzinājumā ar pētāmajām personām ar ķermeņa masas indeksu 25 kg/m²).

Dzimums

Balstoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzi, dzimumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku.

Rase

Populācijas farmakokinētiskajā analīzē tika noteikts, ka AUC bija par 13,5% augstāks aziātiem ar ķermeņa masas indeksu 25 kg/m² (salīdzinājumā ar citu rasu pārstāvjiem ar ķermeņa masas indeksu 25 kg/m²).

Gados vecāki pacienti

Balstoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzes, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Pētījumi ar nolūku raksturot empagliflozīna farmakokinētiku pediātriskajā populācijā nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, fertilitāti un agrīno embrija attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ilgtermiņa toksicitātes pētījumos ar grauzējiem un suņiem toksicitātes pazīmes tika konstatētas, lietojot devas, kuras 10 vai vairāk reižu pārsniedza empagliflozīna klīnisko devu. Toksicitāte lielākoties atbilda sekundārajai farmakoloģijai saistībā ar glikozes izvadīšanu ar urīnu un elektrolītu disbalansu, tostarp ķermeņa masas un ķermeņa tauku daudzuma samazināšanos, palielinātu uztura patēriņu, caureju, dehidratāciju, glikozes līmeņa serumā samazināšanos un citu seruma parametru palielināšanos, liecinot par pastiprinātu proteīnu metabolismu un glikoneoģenēzi, urīna izmaiņām (piemēram, poliūriju un glikozūriju), kā arī mikroskopiskām izmaiņām (tostarp mineralizāciju nierēs

un dažos mīkstajos un vaskulārajos audos). Veicot mikroskopiju, pierādījumi, kuri tika iegūti par pārlietu farmakoloģiju nierēs dažām sugām, bija tubulārā dilatācija, kā arī tubulārā un iegurņa mineralizācija, empagliflozīna iedarbības klīniskajam AUC (lietojot 25 mg devu) esot apmēram četrkārtīgām.

Empagliflozīns nav genotoksisks.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu žurku mātītēm līdz lielākajai devai 700 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 72 reizes lielākai empagliflozīna iedarbībai ar maksimālo klīnisko AUC. Žurku tēviņiem, lietojot lielākās devas, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 26-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, konstatēja ar terapiju saistītus, labdabīgus, vaskulārus, proliferatīvus mezenteriskā limfmezgla bojājumus (hemangiomas). Lietojot 300 mg/kg/dienā un vairāk, bet ne 100 mg/kg/dienā, kas atbilst apmēram 18-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, žurkām biežāk konstatēja intersticiālus šūnu audzējus sēkliniekos. Abi audzēji ir bieži žurkām, un ir maz ticams, ka tie varētu rasties cilvēkiem.

Empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu peļu mātītēm devās līdz 1000 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 62-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Peļu tēviņiem, lietojot 1000 mg/kg diennaktī, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst 11-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai, empagliflozīns izraisīja nieru audzējus. Šo audzēju darbības mehānisms ir atkarīgs no peļu tēviņu dabīgās predispozīcijas uz nieru patoloģiju, un attiecīgais metabolisma ceļš cilvēkiem nav raksturīgs. Peļu tēviņiem konstatētie nieru audzēji netiek uzskatīti par cilvēkiem raksturīgiem.

Iedarbībā, kura pietiekami pārsniedz iedarbību cilvēkiem pēc terapeitiskās devas lietošanas, empagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz fertilitāti vai agrīno embrija attīstību. Empagliflozīna lietošana organoģenēzes periodā nebija teratogēniska. Tikai mātītēm toksiskās devās empagliflozīns izraisīja ekstremitāšu kaulu liekšanos žurkām, kā arī biežāku embrija/augļa bojāeju trušiem.

Prenatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēja pēcnācēju svara pieauguma samazināšanos, iedarbībai mātītēm aptuveni 4 reizes pārsniedzot maksimālo klīnisko empagliflozīna iedarbību. Šādu ietekmi nenovēroja, kad sistēmiskā iedarbība bija līdzīga maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Šīs atrades saistība ar cilvēkiem nav skaidra.

Juvenīlās toksicitātes pētījumā, lietojot empagliflozīnu žurkām no postnatālā perioda 21. dienas līdz postnatālā perioda 90. dienai, nekaitīga, minimāla līdz vieglas formas nieru tubulārā un iegurņa dilatācija juvenīlām žurkām tika konstatēta tikai tad, kad lietotā deva bija 100 mg/kg dienā, kas ir 11-kārtīga maksimālā klīniskā deva 25 mg. Pēc 13 nedēļas ilga atlabšanas perioda, kurā zāles netika lietotas, šīs atrades netika konstatētas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Hidroksiopropilceluloze

Nātrija kroskarmeloze

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Talks
Makrogols (400)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri.
Iepakojuma lielumi: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 22. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes
Empagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg empagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 x 1 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
70 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jardiance 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri (perforēti)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jardiance 10 mg tabletes
Empagliflozinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes
Empagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg empagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 x 1 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
70 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jardiance 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri (perforēti)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jardiance 25 mg tabletes
Empagliflozinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes

Empagliflozinum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Jardiance un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jardiance lietošanas
3. Kā lietot Jardiance
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jardiance
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jardiance un kādam nolūkam tās lieto

Jardiance satur aktīvo vielu empagliflozīnu, kura bloķē nierēs esošo proteīnu ar nosaukumu nātrija-glikozes kotransportviela 2 (*sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2*). Tā kā asinis tiek filtrētas nierēs, *SGLT2* novērš glikozes izdalīšanos urīnā, absorbējot glikozi atpakaļ asinīs. Bloķējot šo proteīnu, zāles izraisa glikozes (asinīs esošā cukura), nātrija (sāls) un ūdens izvadi ar urīnu. Tādējādi pazeminās 2. tipa cukura diabēta dēļ paaugstinātais glikozes līmenis asinīs.

- Jardiance ir paredzēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma), kuriem tikai diēta un fiziskā aktivitāte nenodrošina pietiekamu kontroli.
- Jardiance var lietot bez citām zālēm pacientiem, kuri nedrīkst lietot metformīnu (citas zāles cukura diabēta ārstēšanai).
- Jardiance var lietot arī ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai. Tās var būt iekšķīgi lietojamas vai injicējamas zāles, piemēram, insulīns.

Ir svarīgi turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas ieteikto diētu un fizisko aktivitāšu plānu.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuru izraisa gan ģenētika, gan dzīvesveids. Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, aizkuņģa dziedzeris neizstrādā pietiekami daudz insulīna, lai nodrošinātu glikozes līmeņa kontroli asinīs, un organisms nespēj pilnvērtīgi izmantot tajā dabīgi izstrādāto insulīnu. Rezultāts ir augsta glikozes koncentrācija asinīs, kas var izraisīt, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un asinsrites pasliktināšanos ķermeņa locekļos.

2. Kas Jums jāzina pirms Jardiance lietošanas

Nelietojiet Jardiance šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret empagliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas un ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- par to, kā jārikojas, lai novērstu organisma atūdeņošanos;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts. Šī tipa diabēts parasti sākas jaunībā, un organisms neizstrādā insulīnu;
- ja Jūs novērojat strauju ķermeņa masas samazināšanos, sliktu dūšu vai vemšanu, sāpes kuņģī, pārmērīgas slāpes, ātru un dziļu elpošanu, dezorientāciju, neparastu miegainību vai nogurumu, salkanu elpas aromātu, saldu vai metālisku garšu mutē, kā arī neparastu urīna vai sviedru aromātu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var būt diabētiskās ketoacidozes pazīme – problēma, kas var rasties saistībā ar diabētu paaugstinātas ketonvielu koncentrācijas urīnā vai asinīs dēļ (tas ir redzams laboratorisko analīžu rezultātos). Diabētiskās ketoacidozes rašanās risks var tikt paaugstināts ilgstošas tukšas dūšas, pārmērīgas alkohola lietošanas, dehidratācijas vai pēkšņas insulīna devas samazināšanas gadījumā, kā arī lielāka insulīna daudzuma nepieciešamības gadījumā smagas operācijas vai slimības dēļ;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi (Jūsu ārsts var likt Jums lietot citas zāles);
- ja Jums ir 75 vai vairāk gadi, jo zāļu izraisītā pastiprinātā urīna izvade var ietekmēt šķidrumu līdzsvaru organismā un palielināt organisma atūdeņošanās risku. Iespējamās pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības” zem virsraksta Dehidratācija (organisma atūdeņošanās);
- ja Jums ir 85 vai vairāk gadi, jo Jūs nedrīkstat sākt lietot Jardiance;
- ja Jums ir slikta dūša, caureja vai drudzis, kā arī, ja Jūs nevarat ēst vai dzert. Šie apstākļi var izraisīt dehidratāciju (atūdeņošanos). Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Jardiance līdz atlabšanai, lai nepieļautu pārlietu organisma atūdeņošanos;
- ja Jums ir nopietna nieru vai urīnceļu infekcija, kuru pavada drudzis. Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Jardiance līdz atlabšanai.

Pēdu aprūpe

Tāpat kā visiem pacientiem ar cukura diabētu, ir svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas un ievērot visus pārējos Jūsu veselības aprūpes speciālista sniegtos norādījumus attiecībā uz pēdu aprūpi.

Glikoze urīnā

Ņemot vērā šo zāļu darbības mehānismu, Jums šo zāļu lietošanas laikā analizēs uzrādīsies, ka urīnā ir cukurs.

Bērni un pusaudži

Jardiance nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo lietošana šiem pacientiem nav pētīta.

Citas zāles un Jardiance

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs lietojat jebkādas ūdens izvadīšanai no organisma paredzētās zāles (diurētiskos līdzekļus vai urīndzenošās zāles). Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Jardiance. Iespējamās pārlieta šķidruma zuduma (organisma atūdeņošanās) pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības”;
- ja Jūs lietojat citas zāles, kuras samazina cukura daudzumu asinīs (insulīnu vai sulfonilurīnvielu). Ārsts var samazināt šo citu zāļu devu, lai nepieļautu pārlietu cukura līmeņa asinīs samazināšanos (hipoglikēmiju).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet Jardiance, ja esat stāvoklī. Nav zināms, vai Jardiance kaitē nedzimušajam bērnam. Nelietojiet Jardiance, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Jardiance izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jardiance maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar zālēm, kuras sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, ir iespējama pārliedzīga cukura līmeņa samazināšanās asinīs (hipoglikēmija), kuras iespējamie simptomi ir drebuļi, svīšana un redzes traucējumi. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jardiance lietošanas laikā Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus.

Jardiance satur laktozi

Jardiance satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Jardiance

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

- Sākotnējā Jardiance deva ir viena 10 mg tablete vienu reizi dienā. Jūsu ārsts izlems, vai palielināt devu līdz 25 mg vienu reizi dienā.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var ierobežot devu līdz 10 mg vienu reizi dienā.
- Jūsu ārsts izrakstīs Jums nepieciešamo stiprumu. Nemainiet devu bez ārsta ziņas!

Šo zāļu lietošana

- Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.
- Tableti var lietot neatkarīgi no uztura.
- Tableti var lietot jebkurā diennakts laikā. Tomēr centieties to lietot katru dienu vienā laikā. Tas palīdzēs atcerēties lietot zāles.

Ārsts var izrakstīt Jardiance kopā ar citām pretdiabēta zālēm. Atcerieties, ka Jums jālieto visas zāles tā, kā norādījis Jūsu ārsts, lai sasniegtu labākos rezultātus Jūsu veselībai.

Diēta un fiziskā aktivitāte var palīdzēt organismam labāk izmantot asinīs esošo cukuru. Jardiance lietošanas laikā ir ieteicams turpināt ievērot ārsta noteikto diētu un fizisko aktivitāšu programmu.

Ja esat lietojis Jardiance vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Jardiance vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi šo zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Jardiance

Aizmirstot lietot tableti, rīcība ir atkarīga no laika līdz nākamās devas lietošanai.

- Ja laiks līdz nākamās devas lietošanai ir 12 stundas vai vairāk, lietojiet Jardiance, tiklīdz atceraties. Pēc tam nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.
- Ja laiks līdz nākamās devas lietošanai ir mazāks par 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Jardiance

Nepārtrauciet lietot Jardiance bez ārsta ziņas. Pārtraucot lietot Jardiance, Jums var palielināties cukura daudzums asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir jebkura no šīm blakusparādībām:

diabētiskā ketoacidoze, sastopama reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes ir šādas (skatīt arī 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- paaugstināta ketonvielu koncentrācija urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes kuņģī;
- pārmērīgas slāpes;
- ātra un dziļa elpošana;
- dezorientācija;
- neparasta miegainība vai nogurums;
- salkans elpas aromāts, salda vai metāliska garša mutē vai neparasts urīna vai sviedru aromāts.

Minētais ir iespējams neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs rādītājiem. Jūsu ārsts var izlemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Jardiance.

Konstatējot tālāk minētās blakusparādības, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) - ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ja lietojat Jardiance kopā ar citām zālēm, kuras var izraisīt cukura daudzuma samazināšanos asinīs (piemēram, sulfonilurīnvielu vai insulīnu), cukura daudzuma asinīs samazināšanās risks ir lielāks.

Zema cukura līmeņa asinīs iespējamās pazīmes ir:

- drebuļi, svīšana, ļoti liela nemiera sajūta, ātra sirdsdarbība;
- pārliets izsalkums, galvassāpes.

Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, konstatējot jebkuru no augšminētajām pazīmēm. Konstatējot zema cukura līmeņa asinīs simptomus, ēdiet glikozes tabletes, daudz cukura saturošu uz kodu vai dzeriet augļu sulu. Ja iespējams, izmēriet cukura daudzumu asinīs un atpūties.

Urīnceļu infekcija - bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Urīnceļu infekcijas pazīmes ir:

- dedzinoša sajūta urinējot;
- duļķains urīns;
- sāpes iegurnī vai sāpes muguras vidusdaļā (nieru infekcijas gadījumā).

Pēkšņa nepieciešamība urinēt vai biežāka urinēšana ir iespējamas sakarā ar Jardiance darbības mehānismu, taču tās var būt arī urīnceļu infekcijas pazīmes. Ja konstatējat šo simptomu pastiprināšanos, ir jākonsultējas ar ārstu.

Dehidratācija (organisma atūdeņošanās) - retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Dehidratācijas pazīmes nav specifiskas, bet var ietvert:

- netipiskas slāpes;

- apreibuma sajūta vai reibonis pieceļoties;
- ģībšana vai samaņas zudums.

Citas blakusparādības Jardiance lietošanas laikā

Bieži

- rauga sēnīšu izraisīta dzimumorgānu infekcija (piena sēnīte);
- lielāks urīna tilpums nekā parasti vai biežāka nepieciešamība urinēt;
- nieze;
- slāpes;
- asins analīzes var uzrādīt asins tauku (holesterīna) līmeņa izmaiņas.

Retāk

- velkoša sajūta vai sāpes, iztukšojot urīnpūsli;
- asins analīzes var uzrādīt izmaiņas saistībā ar nieru darbību (kreatinīns vai urīnviela);
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu sarkano asins šūnu daudzumu (hematokrītu) Jūsu asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jardiance

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumus vai pazīmes, ka tas ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jardiance satur

- Aktīvā viela ir empagliflozīns.
 - Katra tablete satur 10 mg vai 25 mg empagliflozīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt „Jardiance satur laktozi” 2. punkta beigās), mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, nātrijs kroskarmeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts;
 - apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), talks, makrogols (400), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Jardiance ārējais izskats un iepakojums

Jardiance 10 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, gaiši dzeltenas, abpusēji izliktas un ar konusveida malām. Tabletes vienā pusē ir iespiedums “S10”, bet otrā pusē - Boehringer Ingelheim logotips. Tabletes diametrs ir 9,1 mm.

Jardiance 25 mg apvalkotās tabletes ir ovālas, gaiši dzeltenas un abpusēji izliktas. Tabletes vienā pusē ir iespiedums “S25”, bet otrā pusē - Boehringer Ingelheim logotips. Tablete ir 11,1 mm gara un 5,6 mm plata.

Jardiance tabletes ir pieejamas PVH/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros. Iepakojuma lielumi ir 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitorus lieto vienlaikus ar diētu un fiziskām aktivitātēm pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai nu vienus pašus, vai kopā ar citiem pretdiabēta līdzekļiem.

2016. gada martā kanagliflozīna reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) informēja Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) par aptuveni divkārtīgu apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumu skaitu pieaugumu ar kanagliflozīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo RAĪ sponsorētā un notiekošā kardiovaskulāro (*CV*) notikumu pētījumā *CANVAS*. Turklāt, notiekoša nieru pētījuma *CANVAS-R* analīze salīdzinājumā ar pētījumam *CANVAS* līdzīgu populāciju uzrādīja nevienlīdzīgu amputācijas gadījumu skaitu.

Turklāt atbilstīgi *EMA* saņemtajai informācijai pētījumu *CANVAS* un *CANVAS-R* Neatkarīgā datu uzraudzības komiteja (*Independent Data Monitoring Committee — IDMC*), kura var piekļūt visiem atlepenotajiem kardiovaskulāro notikumu rezultātiem un drošības datiem, ieteica turpināt pētījumu, veikt pasākumus šī potenciālā riska mazināšanai un atbilstīgi informēt dalībniekus par risku.

2016. gada 15. aprīlī Eiropas Komisija ierosināja procedūru atbilstīgi Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantam; Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) pieprasīja novērtēt ietekmi uz kanagliflozīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, novērtēt, vai šī situācija ir raksturojama kā šo zāļu grupas problēma, un līdz 2017. gada 31. martam sniegt ieteikumus par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, jāatliek vai jāatsauc un vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai nodrošinātu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu.

2016. gada 2. maijā tika izlaista informācija tieši veselības aprūpes speciālistiem (*Direct Healthcare Professional Communication — DHPC*) par to, ka klīniskajā pētījumā ar kanagliflozīnu tika novērots divreiz lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaits; turklāt tika izcelta nepieciešamība informēt pacientus par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Šajā informācijā veselības aprūpes speciālistiem tika arī norādīts apsvērt terapijas pārtraukšanu pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju. Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka nevar izslēgt iespēju, ka šī iedarbība raksturīga visai zāļu grupai, jo visiem *SGLT2* inhibitoriem ir viens darbības mehānisms, nav zināms potenciālais mehānisms, kas rada paaugstinātu amputācijas risku, un šobrīd nav iespējams noteikt tikai kanagliflozīnu saturošām zālēm raksturīgu pamatcēloni. Rezultātā 2016. gada 6. jūlijā EK pieprasīja pagarināt pašreizējo procedūru, lai iekļautu visas *SGLT2* inhibitoru grupas reģistrētās zāles.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Apsverot visus pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka pieaugošā statistika par amputācijas gadījumiem pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* apstiprina paaugstināto amputācijas risku kanagliflozīnam; maz ticams, ka atšķirības starp amputācijas risku kanagliflozīnam salīdzinājumā ar placebo ir nejauša sakritība. *PRAC* arī uzskatīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā. *PRAC* arī uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un nevis citām tās pašas grupas zālēm. Šīs grupas zālēm ir viens darbības mehānisms, un nav noteikts mehānisms, kas būtu raksturīgs tieši kanagliflozīnam. Tāpēc joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir riska grupā.

PRAC norādīja, ka paaugstinātais amputācijas risks līdz šim ir novērots tikai kanagliflozīnam, bet viens liels kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījums (*DECLARE*) joprojām notiek dapagliflozīnam, un amputācijas gadījumi netika sistemātiski noteikti pabeigtajā lielajā kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumā, kas veikts empagliflozīnam (*EMPA-REG*). Tādējādi šobrīd nav iespējams noteikt, vai paaugstinātais amputācijas risks ir raksturīgs visai šai zāļu grupai. Tāpēc, apsverot visus iesniegtos datus atbilstīgi iepriekš norādītajam, *PRAC* secināja, ka iepriekš minēto zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva, bet uzskatīja, ka ir pamatotas izmaiņas zāļu aprakstā visiem apstiprinātajiem *SGLT2* inhibitoriem, pievienojot informāciju par apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku, kā arī riska pārvaldības plānā ir jāatspoguļo papildu farmakovigilances darbības. Pētījumus *CANVAS* un *CANVAS-R* un pētījumus *CREDENCE* un *DECLARE* plānots pabeigt

attiecīgi 2017. gadā un 2020. gadā. Šo pētījumu gala analīze pēc atslēpenošanas nodrošinās turpmāku informāciju par SGLT2 inhibitoru ieguvumu/risku, it īpaši apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru A pielikumā minētajām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto datu kopumu attiecībā uz apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku pacientiem, kuriem ārstēts 2. tipa cukura diabēts ar nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitoriem;
- *PRAC* uzskatīja, ka pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* iegūtie dati par amputāciju apstiprina, ka terapija ar kanagliflozīnu var radīt paaugstinātu apakšējo ekstremitāšu, it īpaši kājas pirksta, amputācijas risku;
- tāpat *PRAC* uzskatīja, ka joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir pakļauti šim riskam;
- *PRAC* uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un neattiektos uz citām tās pašas grupas zālēm;
- *PRAC* norādīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka risks var būt saistīts ar iespējamo šīs grupas zāļu iedarbību;
- tā kā nav nosakāmi specifiski riska faktori, izņemot vispārīgus amputācijas riska faktoros, kas ir iespējami attiecināmi uz konkrētajiem gadījumiem, *PRAC* ieteica informēt pacientus regulāri veikt profilaktisku pēdu kopšanu un uzturēt atbilstošu hidratāciju kā galveno nosacījumu amputācijas novēršanai;
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka visām A pielikumā minētajām zālēm zāļu aprakstā ir jāiekļauj apakšējo ekstremitāšu amputācijas risks, kā arī brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Kanagliflozīna brīdinājumā ir ietverta arī informācija, ka pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju, var sniegt ieteikumu apsvērt terapijas pārtraukšanu. Kanagliflozīna zāļu aprakstā kā blakusparādība tika iekļauta apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācija.
- *PRAC* arī uzskatīja, ka papildinformācija par amputācijas gadījumiem ir jāapkopo, izmantojot atbilstošas datu reģistrācijas veidlapas klīniskajiem pētījumiem, apsekošanas anketas par pēcreģistrācijas gadījumiem, bieži lietoto *MedDRA* vēlamo terminu sarakstus pazīmēm, kas liecina par vēlāk nepieciešamu amputāciju, kā arī atbilstošas lielu pētījumu, tostarp kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumu, metanalīzes. Visi riska pārvaldības plāni ir atbilstīgi jāatjauno, veicot atbilstošas izmaiņas, kas jāiesniedz ne vēlāk kā vienu mēnesi pēc Eiropas Komisijas lēmuma;

tādēļ *PRAC* secināja, ka A pielikumā minēto *SGLT2* inhibitoru saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja tiek veikti apstiprinātie grozījumi zāļu aprakstā un papildu farmakovigilances darbības tiek atspoguļotas riska pārvaldības plānā.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām iepriekš minētajām, A pielikumā iekļautajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

CHMP atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārējais secinājums

Rezultātā CHMP uzskata, ka *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja zāļu aprakstā veic iepriekš minētās izmaiņas.

Tādēļ CHMP iesaka veikt izmaiņas zāļu *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* reģistrācijas apliecības noteikumos.