

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 10 mg tabletki powlekane  
Jardiance 25 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Jardiance 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 10 mg empagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera ilość laktozy jednowodnej odpowiadającą 154,3 mg laktozy bezwodnej.

### Jardiance 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 25 mg empagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera ilość laktozy jednowodnej odpowiadającą 107,4 mg laktozy bezwodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

### Jardiance 10 mg tabletki powlekane

Okrągła tabletka powlekana barwy bladożółtej, obustronnie wypukła, o średnicy 9,1 mm ze ściętą ostro krawędzią, z wytłoczonym symbolem „S10” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej.

### Jardiance 25 mg tabletki powlekane

Owalna, bladożółta, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S25” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej (długość tabletki: 11,1 mm, szerokość: 5,6 mm).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg (patrz poniżej i punkt 4.4).

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Upośledzenie czynności nerek*

Z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, jej skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii zależy od czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wartością  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub  $CrCl \geq 60$  ml/min.

Nie należy rozpoczynać leczenia empagliflozyną u pacjentów z wartością  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub z  $CrCl < 60$  ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, u których wartość  $eGFR$  obniżyła się i utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub z  $CrCl$  poniżej 60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość  $eGFR$  utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub  $CrCl$  utrzymuje się poniżej 45 ml/min (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Upośledzenie czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.4 i 5.8). Z uwagi na ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Należy połykać je w całości popijając wodą. W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Ogólne

Produktu Jardiance nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej, ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie empagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

#### Niewydolność nerek

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jardiance u pacjentów z wartością eGFR poniżej < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, których

wartość eGFR utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl < 60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min. Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Monitorowanie czynności nerek

Z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, jej skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii zależy od czynności nerek. W związku z tym zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

#### Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

#### Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną (patrz punkt 4.8).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE). Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

#### Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

#### Zakażenia dróg moczowych

W połączonych wynikach badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni, ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg

empagliflozyny i placebo, i większa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (patrz punkt 4.8). Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym ciężkie zakażenia dróg moczowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek lub posocznica moczopochodna) występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Jednakże należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

#### Niewydolność serca

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA I-II jest ograniczone i brak jest doświadczeń w stosowaniu empagliflozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV. W badaniu EMPA-REG OUTCOME podano, że 10,1% pacjentów miało niewydolność serca w punkcie początkowym. Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród tych pacjentów było takie same, jak w ogólnej populacji badania.

#### Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

#### Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu lapońskiego czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### Leki moczopędne

Empagliflozyna może zwiększyć moczopędne działanie diuretyków tiazydowych i pętlowych oraz może zwiększyć ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

##### Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym, konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub substancji pobudzającej wydzielanie insuliny w razie stosowania w skojarzeniu z empagliflozyną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę

Dane z badań *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozyna jest substratem ludzkich transporterów wychwyty nerkowego OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie OAT1 ani OCT2. Empagliflozyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka sutka (BCRP).

Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu ( $C_{max}$ ) i

zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Nie badano wpływu indukcji UGT na empagliflozynę. Należy unikać jednoczesnego podawania produktów o znanym działaniu indukującym enzymy UGT z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności.

Badanie interakcji z gemfibrozylem, inhibitorem transporterów OAT3 i OATP1B1/1B3 w warunkach *in vitro* wykazało zwiększenie  $C_{max}$  empagliflozyny o 15% a AUC o 59% po jednoczesnym podaniu. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Zahamowanie transporterów OATP1B1/1B przez jednoczesne podawanie ryfampicyny spowodowało zwiększenie  $C_{max}$  o 75% i AUC empagliflozyny o 35%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Ekspozycja na empagliflozynę była podobna w przypadku jednoczesnego podawania z werapamilem, inhibitorem P-gp, i bez werapamilu, co wskazuje, że hamowanie P-gp nie ma klinicznie znaczącego wpływu na empagliflozynę.

Badania interakcji sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, simwastatyny, torasemidu ani hydrochlorotiazynu.

#### Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 i UGT pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Empagliflozyna w dawkach leczniczych nie hamuje P-gp. Na podstawie badań w *in vivo* uważa się za bardzo mało prawdopodobne, by empagliflozyna powodowała interakcje z lekami będącymi substratami glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie digoksyny, substratu P-gp, z empagliflozyną spowodowało zwiększenie AUC o 6% i zwiększenie  $C_{max}$  digoksyny o 14%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Empagliflozyna nie hamuje ludzkich transporterów wychwyty nerkowego, takich jak AT3, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro* przy istotnych klinicznie stężeniach w osoczu, w związku z czym interakcje z substratami tych transporterów wychwyty nerkowego są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że empagliflozyna nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, simwastatyny, warfaryny, ramiprylu, digoksyny, leków moczopędnych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania empagliflozyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że empagliflozyna przechodzi przez barierę łożyskową w bardzo ograniczonym stopniu w późnym okresie ciąży, ale nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na wczesny rozwój zarodkowy. Jednakże badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Jardiance w ciąży

## Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania empagliflozyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie empagliflozyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt Jardiance nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

## Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu Jardiance na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Jardiance wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w razie stosowania produktu Jardiance w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i/lub insuliną.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10 004 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem, inhibitorem DPP-4 lub insuliną.

W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3534 pacjentów, z których 1183 otrzymywało placebo, a 2351 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

#### Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane - sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (Tabela 1).

Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).



Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych <sup>a</sup> zakażenie dróg moczowych <sup>a</sup>		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną) <sup>a</sup>	pragnienie		cukrzycowa kwasica ketonowa <sup>*, b</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd (uogólniony)		
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów <sup>a</sup>	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu <sup>a</sup>	dyzuria	
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia lipidów w surowicy <sup>c</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej <sup>a</sup> zwiększenie hematokrytu <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> patrz dodatkowe informacje podane poniżej

<sup>b</sup> obserwowana po wprowadzeniu produktu do obrotu

<sup>c</sup> średnie procentowe zwiększenie wobec wartości początkowych w grupie przyjmującej 10 mg i 25 mg empagliflozyny wobec placebo wynosiło, odpowiednio: cholesterol całkowity 4,9% i 5,7% wobec 3,5%; cholesterol HDL 3,3% i 3,6% wobec 0,4%; cholesterol LDL 9,5% i 10,0% wobec 7,5%; trójglicerydy 9,2% i 9,9% wobec 10,5%.

<sup>d</sup> średnia zmiana hematokrytu wobec wartości początkowej wyniosła 3,4% i 3,6% w grupach otrzymujących empagliflozynę w dawce, odpowiednio, 10 mg i 25 mg, wobec 0,1% w grupie placebo. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

\* patrz punkt 4.4

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna jak po zastosowaniu placebo u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, jako leczenie skojarzone z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, jako leczenie skojarzone z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg i 25 mg empagliflozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 39,8%, empagliflozyna 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 51,1%, empagliflozyna 25 mg: 57,7%, placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania).

### Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, w leczeniu skojarzonym z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 1,6%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny i w ciągu 52 tygodni badania).

### Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 4,0%; 25 mg empagliflozyny: 3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). Zakażenia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

### Zwiększone oddawanie moczu

Zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 3,5%; 25 mg empagliflozyny: 3,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

### Zakażenie dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,0% i 7,2%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (8,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; nie było takiej różnicy w przypadku mężczyzn.

### Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,4%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%).

### Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej

Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,6%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,3%; zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej; empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,3%).

Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano żadnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (o odpowiada 4-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna zwiększała wydalanie glukozy z moczem, zwiększając objętość wydalanego moczu. Zaobserwowane zwiększenie objętości moczu nie zależy od dawki i nie jest znaczące klinicznie. Nie ma doświadczenia w stosowaniu dawek powyżej 800 mg u ludzi.

### Leczenie

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie odpowiednie do stanu klinicznego pacjenta. Nie badano możliwości usuwania empagliflozyny drogą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, leki hipoglikemizujące, z wyjątkiem insuliny, kod ATC: A10BX12

#### Mechanizm działania

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym ( $IC_{50}$  wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiary glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- $\beta$ , ang. Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Glukozuria, natriureza i diureza osmotyczna obserwowane podczas leczenia empagliflozyną mogą przyczynić się do poprawy wyników dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poprawa kontroli glikemii, jak również zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią zasadnicze elementy postępowania w cukrzycy typu 2.

Skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii i wpływ na układ sercowo-naczyniowy oceniana była u łącznie 14 663 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy byli leczeni w 12 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo i lekiem aktywnym, z których 9295 otrzymywało empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 4165 pacjentów; 25 mg empagliflozyny: 5130 pacjentów). Okres leczenia w pięciu badaniach wynosił 24 tygodnie; rozszerzenia tych badań oraz inne badania umożliwiły ekspozycję pacjentów na empagliflozynę przez okres do 102 tygodni.

Leczenie empagliflozyną w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem, pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 i insuliną powodowało klinicznie znaczącą poprawę wartości HbA1c, stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG, ang. fasting plasma glucose),

masy ciała oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Podawanie empagliflozyny w dawce 25 mg przyniosło większy odsetek pacjentów osiągających docelową wartość HbA1c < 7% i mniejszą liczbę pacjentów wymagających ratunkowego leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z podawaniem 10 mg empagliflozyny i placebo. Większa początkowa wartość HbA1c była związana z większym spadkiem HbA1c. Ponadto empagliflozyna dodana do standardowego leczenia zmniejszyła śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i utrwaloną chorobą układu krążenia.

#### Monoterapia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w monoterapii oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym nieleczonych uprzednio pacjentów. Leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ) zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 2) oraz znaczące klinicznie zmniejszenie FPG.

W zaplanowanej z góry analizie pacjentów ( $n = 201$ ) z początkową wartością HbA1c  $\geq 8,5\%$ , leczenie empagliflozyną 10 mg spowodowało zmniejszenie HbA1c z wartości wyjściowej -1,44%, -1,43% dla 25 mg empagliflozyny i -1,04% dla sitagliptyny, oraz wzrost o 0,01% w przypadku placebo.

W rozszerzeniu tego badania kontrolowanego placebo, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywało się do Tygodnia 76.

Tabela 2: Ocena skuteczności empagliflozyny stosowanej w monoterapii w 24-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptyna
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Wartość początkowa (średnia)	7,91	7,87	7,86	7,85
Zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Pacjenci (%) osiągający HbA1c &lt;7% z początkową wartością HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Masa ciała (kg)</b>				
Wartość początkowa (średnia)	78,23	78,35	77,80	79,31
Zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>SBP (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Wartość początkowa (średnia)	130,4	133,0	129,9	132,5
Zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS, ang. full analysis set) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF, ang. last observation carried forward) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

<sup>3</sup> 95% CI

<sup>4</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

\* wartość  $p < 0,0001$

### Terapia skojarzona

*Empagliflozyna jako terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem*

Leczenie empagliflozyną jako leczenie skojarzone z metforminą, skojarzenia metforminy z pochodną sulfonilomocznika lub pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą lub bez powodowało znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ) zmniejszenie wartości HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 3). Ponadto spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie wartości FPG oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z placebo.

W rozszerzeniach tych badań kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywało się do Tygodnia 76.

Tabela 3: Wyniki badania skuteczności w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo<sup>a</sup>

<b>Leczenie uzupełniające do leczenia metforminą</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,94	7,86
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacjenci (%) osiągający HbA1c &lt;7% z początkową wartością HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość początkowa (średnia)	79,73	81,59	82,21
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	128,6	129,6	130,0
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Wartość początkowa (średnia)	8,15	8,07	8,10

Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Pacjenci (%) osiągający HbA1c &lt;7% z początkową wartością HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość początkowa (średnia)	76,23	77,08	77,50
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	128,8	128,7	129,3
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Terapia skojarzona z pioglitazonem +/- metforminą</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Wartość początkowa (średnia)	8,16	8,07	8,06
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
<b>Pacjenci (%) osiągający HbA1c &lt;7% z początkową wartością HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość początkowa (średnia)	78,1	77,97	78,93
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<b>SBP (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	125,7	126,5	126
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

<sup>3</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

\* wartość  $p < 0,0001$

#### W skojarzeniu z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów

Przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie o projekcie czynnikowym mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny u nieleczonych uprzednio pacjentów. Wykazano, że leczenie empagliflozyną w skojarzeniu z metforminą (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg oraz 12,5 mg i 1000 mg podawane dwa razy na dobę) zapewniło statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c (Tabela 4) i powodowało większe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (w porównaniu do poszczególnych składników skojarzenia) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności po 24 tygodniach; porównanie empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą wobec poszczególnych składników skojarzenia<sup>a</sup>

	Empagliflozyna 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozyna 25 mg <sup>b</sup>			Metformina <sup>c</sup>	
	+ met 1000 mg <sup>c</sup>	+ met 2000 mg <sup>c</sup>	bez met	+ met 1000 mg	+ met 2000 mg <sup>c</sup>	bez met	1000 mg	2000 mg
n	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Wartość wyjściowa (średnia)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Zmiana wobec w. wyjściowej <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Porównanie z empa (95% CI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Porównanie z metforminą (95% CI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

met = metformina; empa = empagliflozyna

<sup>1</sup> średnia skorygowana wobec wartości wyjściowej

<sup>a</sup> Analizy przeprowadzono na pełnej populacji (FAS) z zastosowaniem podejścia zaobserwowanych przypadków (OC)

<sup>b</sup> podawano w dwóch jednakowych dawkach na dobę, gdy stosowano w skojarzeniu z metforminą

<sup>c</sup> podawano w dwóch jednakowych dawkach na dobę

\* wartość  $p \leq 0,0062$  dla HbA1c

#### Empagliflozyna u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy leczeniu metforminą i linagliptyną

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii w przypadku leczenia metforminą w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg, stosowanie empagliflozyny w dawce zarówno 10 mg, jak i 25 mg spowodowało statystycznie ( $p < 0,0001$ ) znamienne zmniejszenie wartości HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 5). Spowodowało to ponadto klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z placebo.



Tabela 5: Parametry oceny skuteczności w 24-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii w przypadku leczenia metforminą i linagliptyną w dawce 5 mg,

<b>Leczenie skojarzone z metforminą i linagliptyną w dawce 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozyna<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	7,96	7,97	7,97
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Różnica wobec placebo (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Pacjenci (%) uzyskujący wartość HbA1c &lt;7% przy wartości wyjściowej HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Masa ciała (kg)<sup>3</sup></b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	82,3	88,4	84,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Różnica wobec placebo (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>SBP (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	130,1	130,4	131,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Różnica wobec placebo (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości wyjściowej

<sup>2</sup> Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej; nie uwzględniono w procedurze testowania sekwencyjnego dla drugorzędnych kryteriów oceny końcowej

<sup>3</sup> Model MMRM oparty na FAS (OS) obejmował wyjściową wartość HbA1c, wyjściową wartość eGRF (wg wzoru MDRD), obszar geograficzny, wizytę, schemat leczenia oraz interakcję schemat leczenia – wizyta. W przypadku masy ciała uwzględniono wartość wyjściową.

<sup>4</sup> Model MMRM obejmował wyjściową wartość SBP i wyjściową wartość HbA1c jako liniowe współzmiennie, wyjściową wartość eGFR oraz obszar geograficzny, wizytę, schemat leczenia oraz interakcję schemat leczenia – wizyta jako efekty stałe.

<sup>5</sup> Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo otrzymywali placebo i 5 mg linagliptyny oraz metforminę jako leczenie podstawowe.

<sup>6</sup> Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej empagliflozynę 10 mg lub 25 mg otrzymywali empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg i 5 mg linagliptyny oraz metforminę jako leczenie podstawowe.

\* wartość  $p < 0,0001$

W określonej z góry podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c większą lub równą 8,5%, zmniejszenie wartości HbA1c wobec wartości wyjściowej wyniosło -1,3% w grupie otrzymującej empagliflozynę 10 mg lub 25 mg po 24 tygodniach ( $p < 0,0001$ ), w porównaniu z placebo.

*Dane o stosowaniu empagliflozyny przez 24 miesiące jako leczenia skojarzone z metforminą w porównaniu z glimepirydem*

W badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg z glimepirydem (w dawce do 4 mg na dobę) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy

stosowaniu samej metforminy, leczenie empagliflozyną podawaną codziennie spowodowało większe zmniejszenie HbA1c (Tabela 6) i znaczące klinicznie zmniejszenie FPG w porównaniu z glimepirydem. Empagliflozyna podawana codziennie spowodowała znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz obserwowano statystycznie znamienne mniejszy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemicznymi w porównaniu z glimepirydem (2,5% dla empagliflozyny; 24,2% dla glimepirydu,  $p < 0,0001$ ).

Tabela 6: Wyniki badania skuteczności w 104 tygodniu badania z kontrolą aktywną porównującego empagliflozynę z glimepirydem jako leczenie dodane do metforminy<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozyna 25 mg</b>	<b>Glimepiryd<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Wartość początkowa (średnia)	7,92	7,92
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Różnica względem glimepirydu <sup>1</sup> (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
<b>Pacjenci (%) osiągający HbA1c &lt;7% z początkową wartością HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartość początkowa (średnia)	82,52	83,03
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Różnica względem glimepirydu <sup>1</sup> (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Wartość początkowa (średnia)	133,4	133,5
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Różnica względem glimepirydu <sup>1</sup> (97,5% CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

<sup>b</sup> Maksymalnie 4 mg glimepirydu

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

\* wartość  $p < 0,0001$  dla równoważności (non-inferiority) oraz wartość  $p = 0,0153$  dla wyniku lepszego (superiority)

\*\* wartość  $p < 0,0001$

#### *Leczenie skojarzone z insuliną*

##### *Empagliflozyna jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni i ostatnich 12 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia przedposiłkowego stężenia glukozy  $< 100$  mg/dl [5,5 mmol/l], i poposiłkowego stężenia glukozy  $< 140$  mg/dl [7,8 mmol/l].

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 7).

W Tygodniu 52 leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c i zmniejszenie dawki insuliny w porównaniu z placebo oraz zmniejszenie FPG i masy ciała.

Tabela 7: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 52 -w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) w Tygodniu 18</b>			
Wartość początkowa (średnia)	8,33	8,39	8,29
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) w Tygodniu 52<sup>2</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	8,25	8,40	8,37
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
<b>Pacjenci (%) z początkową wartością HbA1c ≥7% osiagający HbA1c &lt;7% w Tygodniu 52</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Dawka insuliny (j.m./dobę) w Tygodniu 52<sup>2</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	89,94	88,57	90,38
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
<b>Masa ciała (kg) w Tygodniu 52<sup>2</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	96,34	96,47	95,37
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> Tygodnie 19-40: schemat leczenia ukierunkowany na cel z dostosowaniem dawki insuliny w celu osiągnięcia założonych stężeń glukozy (przedposiłkowe <100 mg/dl (5,5 mmol/l), poposiłkowe <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* wartość p < 0,0001

\*\* wartość p = 0,0003

\*\*\* wartość p = 0,0005

# wartość p = 0,0040

### *Empagliflozyna jako terapia skojarzona z insuliną podstawową*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika, lub bez, oceniano w trwającym 78 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia wartości FPG < 110 mg/dl w kolejnych 60 tygodniach.

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c (Tabela 8).

W Tygodniu 78 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c oraz zmniejszenie dawki insuliny w porównaniu z placebo. Ponadto empagliflozyna spowodowała zmniejszenie FPG, masy ciała oraz ciśnienia krwi.

Tabela 8: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 78 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową z lub bez metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozyna 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) w Tygodniu 18</b>			
Wartość początkowa (średnia)	8,10	8,26	8,34
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) w Tygodniu 78</b>			
Wartość początkowa (średnia)	8,09	8,27	8,29
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
<b>Dawka insuliny podstawowej (j.m./dobę) w Tygodniu 78</b>			
Wartość początkowa (średnia)	47,84	45,13	48,43
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (97,5% CI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS) obejmująca pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

<sup>1</sup> średnia skorygowana wobec wartości początkowej

\* wartość  $p < 0,0001$

\*\* wartość  $p < 0,025$

*Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek, dane z 52-tygodniowego badania prowadzonego z kontrolą placebo*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z upośledzeniem czynności nerek. Leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c (Tabela 9) i znaczącą klinicznie poprawę wartości FPG w porównaniu do placebo w Tygodniu 24. Poprawa HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywała się przez okres do 52 tygodni.

Tabela 9: Wyniki z 24 tygodnia badania z kontrolą placebo oceniającego empagliflozynę u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek i cukrzycą typu 2<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozy na 25 mg	Placebo	Empagliflozy na 25 mg
	eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥30 do <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Wartość początkowa (średnia)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
<b>Pacjenci (%) z początkowej wartością HbA1c ≥7% osiągający HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Masa ciała (kg)<sup>2</sup></b>					
Wartość początkowa (średnia)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Wartość początkowa (średnia)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Zmiana od wartości początkowej <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

\* p < 0,0001

### Wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe i śmiertelność

W badaniu EMPA-REG OUTCOME prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo porównywano dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie, wobec placebo dodane do leczenia standardowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i utrwaloną chorobą układu krążenia. W badaniu wzięło udział łącznie 7020 pacjentów (przyjmujących empagliflozynę 10 mg: 2345, przyjmujących empagliflozynę 25 mg: 2342, przyjmujących placebo: 2333), którzy byli obserwowani przez 3,1 roku (mediana). Średni wiek wynosił 63 lata, średnie stężenie HbA1c wynosiło 8,1%; 71,5% pacjentów stanowili mężczyźni. W punkcie początkowym 74% pacjentów było leczonych metforminą, 48% insuliną, a 43% pochodną sulfonilomocznika. U około połowy pacjentów (52,2%) wartość eGFR wynosiła 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8% - 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 7,7% - 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

W tygodniu 12 zaobserwowano skorygowaną średnią (SE) poprawę wartości HbA1, wobec wartości początkowej, wynoszącą 0,11% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny. Po pierwszych 12 tygodniach kontrola glikemii została zoptymalizowana niezależnie od badanego leczenia. W związku z tym efekt ten został osłabiony w tygodniu 94, kiedy obserwowana skorygowana średnia (SE) poprawa wartości HbA1 wyniosła 0,08% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny

Wykazano przewagę empagliflozyny w zakresie zmniejszenia głównego złożonego kryterium oceny końcowej obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem w porównaniu z placebo. Wynik leczenia wyraził się znaczącym zmniejszeniem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych bez istotnego wpływu na zawały mięśnia sercowego lub udary mózgu niezakończone zgonem. Redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była porównywalna dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny (Rycina 1) i została potwierdzona przez wydłużenie przeżycia całkowitego (Tabela 10).

Skuteczność w zapobieganiu zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została rozstrzygająco określona u pacjentów stosujących inhibitory DPP-4 ani u pacjentów rasy czarnej z uwagi na ograniczoną reprezentację tych grup pacjentów w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Tabela 10: Wyniki leczenia w odniesieniu do złożonego głównego kryterium oceny końcowej, jego składowych i umieralności<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozyna<sup>b</sup></b>
N	2 333	4 687
<b>Czas do pierwszego zdarzenia: zgon z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
wartość p dla przewagi		0,0382
<b>Zgon z przyczyn CV N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
wartość p		<0,0001
<b>MI niezakończony zgonem N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
wartość p		0,2189
<b>Udar mózgu niezakończony zgonem N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
wartość p		0,1638
<b>Zgon z dowolnej przyczyny N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
wartość p		<0,0001
<b>Zgon z przyczyn innych niż CV N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = sercowo-naczyniowy, MI = zawał mięśnia sercowego

<sup>a</sup> Populacja leczona (TS), tzn. pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

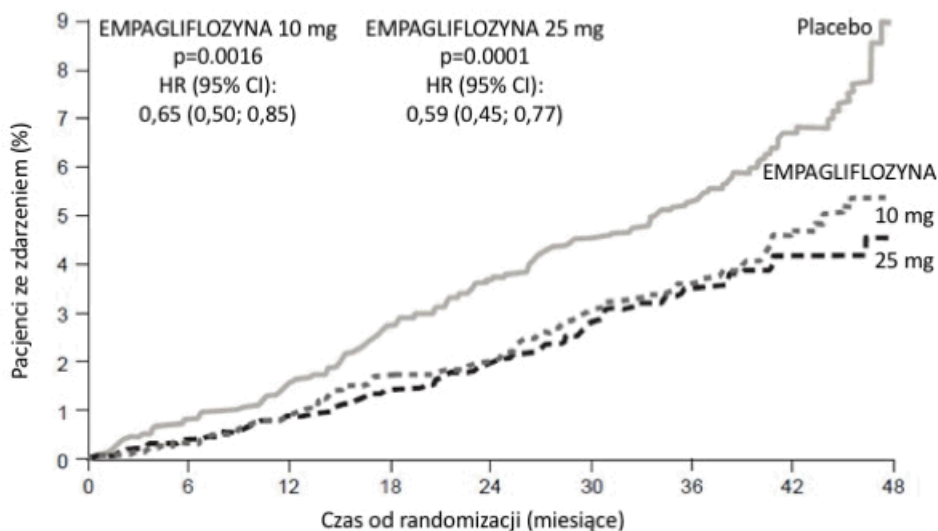
<sup>b</sup> Dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie.

\* Ze względu na to, że dane z badania zostały ujęte w analizie tymczasowej, stosuje się dwustronny

przedział ufności 95,02% odpowiadający wartości  $p < 0,0498$  dla istotności.

Rycina 1 Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME

#### Indywidualne dawki empagliflozyny wobec placebo



Liczba zagrożonych	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZYNA 10 mg	2,345	2,327	2,305	2,274	2,055	1,542	1,303	847	201
EMPAGLIFLOZYNA 25 mg	2,342	2,324	2,303	2,282	2,073	1,537	1,314	875	213
Placebo	2,333	2,303	2,280	2,243	2,012	1,503	1,281	825	177

#### Stężenie glukozy na czczo

W czterech badaniach z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną w monoterapii, lub w terapii skojarzonej z metforminą, pioglitazonem lub metforminą z pochodną sulfonilomocznika spowodowało średnie zmiany wobec wartości wyjściowych, FPG, odpowiednio, o -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] dla 10 mg empagliflozyny i -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] dla 25 mg empagliflozyny w porównaniu z placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Efekt ten obserwowano po 24 tygodniach. Utrzymywał się przez 76 tygodni.

#### Stężenie glukozy 2 godziny po posiłku

Leczenie empagliflozyną w terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie poposiłkowego stężenia glukozy po 2 godzinach (test tolerancji posiłku) po 24 tygodniach (w skojarzeniu z metforminą: placebo +5,9 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -46,0 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -44,6 mg/dl; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika: placebo -2,3 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -35,7 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -36,6 mg/dl).

#### Pacjenci z wysoką początkową wartością HbA1c > 10%

W zaplanowanej zbiorczej analizie trzech badań fazy 3 leczenie empagliflozyną w dawce 25 mg metodą otwartą pacjentów z ciężką hiperglikemią ( $n = 184$ , średnia początkowa wartość HbA1c 11,15%) spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie HbA1c o 3,27% w tygodniu 24. względem wartości początkowej; w badaniach tych nie podawano placebo ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

## Masa ciała

W zaplanowanej zbiorczej analizie czterech badań z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie masy ciała (-0,24 kg dla placebo; -2,04 kg dla 10 mg empagliflozyny i -2,26 kg dla 25 mg empagliflozyny) w tygodniu 24, które utrzymało się do tygodnia 52 (-0,16 kg dla placebo; -1,96 kg dla 10 mg empagliflozyny i -2,25 kg dla 25 mg empagliflozyny).

## Ciążenie krwi

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ciśnieniem krwi stosujących różne leki przeciwcukrzycowe i maksymalnie 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Leczenie empagliflozyną podawaną raz na dobę spowodowało znamienne statystycznie poprawę HbA1c i 24-godzinne skurczowe i rozkurczowe ciśnienia krwi oznaczonego przez ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (Tabela 11). Leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie SBP i DBP w pozycji siedzącej.

Tabela 11: Wyniki badania skuteczności w 12 tygodniu badania z kontrolą placebo oceniającego empagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowanym ciśnieniem krwi<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) w Tygodniu 12<sup>1</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,87	7,92
Zmiana od wartości początkowej <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Różnica względem placebo <sup>2</sup> (95% CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>24-godzinne SBP w Tygodniu 12<sup>3</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	131,72	131,34	131,18
Zmiana od wartości początkowej <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Różnica względem placebo <sup>4</sup> (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>24-godzinne DBP w Tygodniu 12<sup>3</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	75,16	75,13	74,64
Zmiana od wartości początkowej <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Różnica względem placebo <sup>5</sup> (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego

<sup>2</sup> Średnia skorygowana wobec początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

<sup>3</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego lub zmianie przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

<sup>4</sup> Średnia skorygowana wobec początkowej wartości SBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

<sup>5</sup> Średnia skorygowana wobec początkowej wartości DBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

\* wartość  $p < 0,0001$



\*\* wartość  $p < 0,001$

W zaplanowanej zbiorczej analizie czterech badań z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -3,9 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -4,3 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) oraz rozkurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -2,0 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) w Tygodniu 24, które utrzymywało się do Tygodnia 52.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu  $t_{max}$  1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol\*h i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol\*h i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a  $C_{max}$  o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

### Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [ $^{14}C$ ] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

### Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydyno-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

### Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu

doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęte było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [<sup>14</sup>C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek*

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30- < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

##### *Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C<sub>max</sub>, odpowiednio, o 4%, 23% i 48% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

##### *Wskaźnik masy ciała*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m<sup>2</sup>, w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Płeć*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

##### *Rasa*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m<sup>2</sup> niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

##### *Dzieci i młodzież*

Dotychczas nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką empagliflozyny u dzieci i młodzieży.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W długookresowych badaniach toksyczności na gryzoniach i psach objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji równej lub większej od 10-krotności klinicznej dawki empagliflozyny. Większość objawów toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi związanymi z wydalaniem glukozy z moczem i zaburzeniem równowagi elektrolitowej i obejmowała zmniejszenie masy ciała i zawartości tłuszczu w organizmie, nasilone spożycie pokarmu, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i wzrost wartości innych parametrów surowicy odzwierciedlających nasilenie metabolizmu białek i glukoneogenezy, zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz i glukozuria, oraz zmiany na poziomie mikroskopowym takie jak mineralizacja nerek oraz niektórych tkanek miękkich i naczyń. Mikroskopowe dowody tych następstw farmakologicznych w nerkach obserwowane u niektórych gatunków obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, mineralizację kanalików i miedniczek nerkowych przy ekspozycji (AUC) około 4-krotnie większej od ekspozycji na empagliflozynę związaną z dawką 25 mg.

Empagliflozyna nie ma działania genotoksycznego.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic szczurów aż do maksymalnej dawki 700 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 72-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC) na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano występowanie związanych z leczeniem łagodnych proliferacyjnych zmian naczyniowych (naczyniaków) przy maksymalnych dawkach, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 26-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano większą częstość występowania nowotworów z komórek śródmiąższowych w jądrach przy dawce 300 mg/kg/dobę i większej, ale nie przy dawce 100 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 18-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Oba te nowotwory często występują u szczurów i obserwacja ta najprawdopodobniej nie ma znaczenia dla człowieka.

Empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic myszy aż do maksymalnej dawki 1 000 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 62-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Empagliflozyna wywoływała nowotwory nerek u samców myszy przy dawce 1 000 mg/kg/dobę, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 11-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Mechanizm działania związany z tymi nowotworami zależy od naturalnej predyspozycji samców myszy do zaburzeń funkcji nerek oraz szlaku metabolicznego niewystępującego u ludzi. Uważa się, że takie nowotwory nerek u samców myszy nie mają odniesienia do ludzi.

Przy ekspozycji wystarczająco przekraczającej ekspozycję na empagliflozynę u ludzi przy dawkach leczniczych nie zaobserwowano niekorzystnego działania na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy. Empagliflozyna podawana w okresie organogenezy nie miała działania teratogennego. Tylko przy dawkach toksycznych dla matki empagliflozyna powodowała wygięcie kości kończyn i zwiększony wskaźnik utraty zarodka lub płodu u królików.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej u szczurów zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przy ekspozycji matek około 4-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Nie zaobserwowano takiego efektu przy ekspozycji ogólnoustrojowej równej maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest niejasne.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na młode szczury, kiedy empagliflozynę podawano od 21. dnia po porodzie do 90. dnia po porodzie, obojętne, minimalne lub umiarkowane poszerzenie kanalików nerkowych i miednicy zaobserwowano u młodych szczurów wyłącznie po zastosowaniu dawki 100 mg/kg/doba, co odpowiada ok. 11-krotności maksymalnej dawki klinicznej wynoszącej 25 mg. Rezultaty te cofały się po 13-tygodniowym okresie, w którym nie podawano leku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Makrogol (400)  
Tlenek żelaza żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry perforowane z folii PVC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki.  
Wielkości opakowania: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Jardiance 10 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych ( wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **KARTONIK ZEWNĘTRZNY**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jardiance 10 mg tabletki powlekane  
Empagliflozyna

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 10 mg empagliflozyny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę; więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 x 1 tabletek powlekanych  
10 x 1 tabletek powlekanych  
14 x 1 tabletek powlekanych  
28 x 1 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletek powlekanych  
60 x 1 tabletek powlekanych  
70 x 1 tabletek powlekanych  
90 x 1 tabletek powlekanych  
100 x 1 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jardiance 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY (PERFOROWANE)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jardiance 10 mg tabletki  
Empagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **KARTONIK ZEWNĘTRZNY**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jardiance 25 mg tabletki powlekane  
Empagliflozyna

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 25 mg empagliflozyny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę; więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 x 1 tabletek powlekanych  
10 x 1 tabletek powlekanych  
14 x 1 tabletek powlekanych  
28 x 1 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletek powlekanych  
60 x 1 tabletek powlekanych  
70 x 1 tabletek powlekanych  
90 x 1 tabletek powlekanych  
100 x 1 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jardiance 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY (PERFOROWANE)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jardiance 25 mg tabletki  
Empagliflozyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

### Jardiance 10 mg tabletki powlekane Jardiance 25 mg tabletki powlekane empagliflozyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jardiance i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jardiance
3. Jak przyjmować lek Jardiance
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jardiance
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Jardiance i w jakim celu się go stosuje

Lek Jardiance zawiera substancję czynną empagliflozynę, której działanie polega na blokowaniu pewnego białka w nerkach o nazwie kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2). SGLT2 zapobiega wydalaniu glukozy z moczem przez wchłanianie glukozy do krwi w procesie filtracji krwi przez nerki. Lek ten, poprzez blokowanie działania tego białka, umożliwia usuwanie glukozy (cukru zawartego we krwi), sodu (soli) oraz wody z moczem. Prowadzi to do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, które jest zbyt duże z powodu cukrzycy typu 2.

- Lek Jardiance stosowany jest w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów (w wieku 18 i więcej lat), której nie da się opanować przy stosowaniu tylko diety i ćwiczeń fizycznych.
- Lek Jardiance może być stosowany jako jedyny lek u pacjentów, którzy nie mogą stosować metforminy (innego leku przeciwcukrzycowego).
- Lek Jardiance może być też stosowany z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Mogą to być leki zażywane doustnie lub podawane we wstrzyknięciach, takie jak insulina.

Ważne jest dalsze stosowanie przez pacjenta diety i planu ćwiczeń fizycznych zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Co to jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, która zależy zarówno od genów, jak i od stylu życia. U pacjenta chorego na cukrzycę typu 2 trzustka nie produkuje ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia glukozy we krwi, a organizm nie jest w stanie skutecznie wykorzystać wyprodukowanej insuliny. Prowadzi to do zbyt wysokiego stężenia glukozy we krwi, co może powodować zaburzenia, takie jak choroba serca, choroba nerek, pogorszenie wzroku i słabe krążenie krwi w kończynach.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jardiance

### Kiedy nie przyjmować leku Jardiance:

- jeśli pacjent ma uczulenie na empagliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania oraz podczas stosowania tego leku należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- co można zrobić, aby zapobiec odwodnieniu u pacjenta.
- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1. Ten typ cukrzycy zwykle pojawia się w młodym wieku i polega na tym, że organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny.
- jeśli u pacjenta występuje szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- jeśli pacjent ma poważne choroby nerek - lekarz może przepisać pacjentowi inny lek.
- jeśli pacjent ma 75 lub więcej lat, bowiem zwiększone wydalanie moczu spowodowane przez ten lek może doprowadzić do zaburzenia równowagi płynów w organizmie i zwiększyć ryzyko odwodnienia. Możliwe objawy wymienione są w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”, w podpunkcie „Odwodnienie”.
- jeśli pacjent ma 85 lub więcej lat, nie powinien rozpoczynać przyjmowania leku Jardiance.
- jeśli pacjent ma wymioty, biegunkę lub gorączkę lub nie jest w stanie jeść albo pić. Objawy te mogą doprowadzić do odwodnienia. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jardiance do czasu ustąpienia tych objawów, aby zapobiec utracie przez organizm zbyt dużej ilości płynów.
- jeśli pacjent ma poważne zakażenie nerek lub dróg moczowych połączone z gorączką. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jardiance do czasu wyzdrowienia.

### Pielęgnacja stóp

W przypadku wszystkich chorych na cukrzycę ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

### Stężenie glukozy w moczu

Z uwagi na działanie leku Jardiance, w okresie jego przyjmowania test na zawartość glukozy w moczu będzie mieć wynik dodatni.

### Dzieci i młodzież

Lek Jardiance nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania u pacjentów z tej grupy wiekowej.

### Lek Jardiance a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy koniecznie poinformować lekarza:

- jeśli pacjent przyjmuje lek w celu usunięcia wody z organizmu (lek moczopędny). Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jardiance. Możliwe objawy utraty zbyt dużej ilości płynów z organizmu wymienione są w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”.

- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonilomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki tych leków, aby zapobiec nadmiernemu zmniejszeniu zawartości cukru we krwi (hipoglikemii).

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Jardiance, jeśli pacjentka jest w ciąży. Nie wiadomo, czy lek Jardiance jest szkodliwy dla nienarodzonych dzieci. Nie stosować leku Jardiance, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo czy lek Jardiance przenika do mleka matki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Jardiance wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika i lub insuliną może być przyczyną zbyt dużego zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemii), co może powodować takie objawy, jak drżenie, pocenie się i zaburzenia widzenia, co z kolei może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy podczas przyjmowania leku Jardiance, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy maszyn.

### **Lek Jardiance zawiera laktozę**

Lek Jardiance zawiera laktozę (cukier mleczny). Jeżeli pacjent cierpi na nietolerancję niektórych cukrów, powinien poradzić się swojego lekarza przed zastosowaniem tego leku.

## **3. Jak przyjmować lek Jardiance**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jaką dawkę należy przyjąć**

- Dawka początkowa leku Jardiance to jedna tabletką 10 mg raz na dobę. Lekarz zdecyduje, kiedy należy zwiększyć dawkę do 25 mg raz na dobę.
- Lekarz może ograniczyć dawkę do 10 mg raz na dobę, jeżeli pacjent ma choroby nerek.
- Lekarz przepisze taką dawkę, jaka jest odpowiednia dla danego pacjenta. Nie należy zmieniać przepisanej dawki, chyba że zaleci tak lekarz.

### **Przyjmowanie tego leku**

- Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Tabletkę można przyjmować razem z posiłkiem lub osobno.
- Tabletkę można przyjmować o dowolnej porze dnia, jednakże należy starać się przyjmować ją mniej więcej o tej samej porze. Ułatwia to pamiętanie o przyjęciu kolejnej tabletki.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Jardiance razem z innym lekiem przeciwcukrzycowym. Wszystkie leki należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Odpowiednia dieta i ćwiczenia fizyczne ułatwiają organizmowi skuteczniejsze wykorzystanie cukru. Ważne jest, aby pacjent, podczas stosowania leku Jardiance, w dalszym ciągu stosował dietę i program ćwiczeń fizycznych zalecony przez lekarza.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jardiance**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Jardiance należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

### **Pominięcie przyjęcia leku Jardiance**

Postępowanie w razie pominięcia przyjęcia tabletki zależy od tego, ile czasu zostało do przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 12 godzin lub więcej, należy przyjąć tabletkę Jardiance natychmiast po przypomnieniu sobie. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, opuścić pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Jardiance**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Jardiance bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Po przerwaniu przyjmowania leku Jardiance może się zwiększyć stężenie cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:**

### **Cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)**

Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi,
- szybka utrata masy ciała,
- nudności lub wymioty,
- ból brzucha,
- silne pragnienie,
- szybkie i głębokie oddechy,
- splątanie,
- niezwykła senność lub zmęczenie,
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapach moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Jardiance.

**W razie zauważenia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy możliwie niezwłocznie powiadomić lekarza:**

### **Zbyt małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), obserwowane bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

W razie przyjmowania leku Jardiance razem z innym lekiem, który może obniżyć stężenie cukru we krwi, takim jak pochodna sulfonilomocznika lub insulina, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zbyt małego stężenia cukru we krwi. Objawy zbyt małego stężenia cukru we krwi mogą obejmować:

- drżenie, pocenie się, uczucie silnego lęku lub splątania, szybka praca serca,
- silny głód, ból głowy.

Lekarz poinformuje pacjenta jak leczyć zbyt małe stężenie cukru we krwi i co robić w razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów. W razie wystąpienia objawów małego stężenia cukru we krwi należy zjeść tabletki z glukozą, słodką przekąskę lub wypić sok owocowy. Zmierzyć stężenie cukru we krwi, jeśli to możliwe, i odpocząć.

### **Zakażenie dróg moczowych, obserwowane często (może wystąpić u najwyżej 1 na 10 pacjentów)**

Objawy zakażenia dróg moczowych obejmują:

- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu,
- mętny wygląd moczu,
- ból w okolicy miednicy lub ból w połowie pleców (jeśli zakażenie obejmuje nerki).

Naglące parcie na mocz lub częstsze oddawanie moczu mogą być spowodowane przez mechanizm działania leku Jardiance, jednakże mogą to być też objawy zakażenia dróg moczowych. W razie zauważenia nasilenia takich objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

### **Odwodnienie, obserwowane niezbyt często (może wystąpić u najwyżej 1 na 100 pacjentów)**

Objawy odwodnienia nie są swoiste, mogą jednak obejmować:

- nietypowe pragnienie,
- uczucie oszołomienia lub zawroty głowy po wstaniu,
- utrata świadomości lub omdlenie.

### **Inne działania niepożądane występujące podczas stosowania leku Jardiance:**

Często

- drożdżakowe zakażenie narządów płciowych (pleśniawki),
- oddawanie większej ilości moczu lub częściej niż zwykle,
- swędzenie,
- pragnienie,
- testy krwi mogą wykazać zmiany zawartości tłuszczów (cholesterolu) we krwi.

Niezbyt często

- wysiłek lub ból podczas opróżniania pęcherza,
- testy krwi mogą wykazać zmiany dotyczące czynności nerek (stężenie kreatyniny lub mocznika),
- testy krwi mogą wykazać zwiększenie liczby czerwonych krwinek we krwi (hematokrytu).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Jardiance**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: EXP i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Nie stosować tego leku, jeśli się zauważy, że opakowanie zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Jardiance

- Substancją czynną leku jest empagliflozyna.
  - Każda tabletką zawiera 10 mg lub 25 mg empagliflozyny.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:
  - rdzeń tabletki: laktoza jednowodna (patrz podpunkt „Lek Jardiance zawiera laktozę” na końcu punktu 2), celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, koloidalna krzemionka bezwodna, stearynian magnezu.
  - otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol (400), żelaza tlenek żółty (E172).

### Jak wygląda lek Jardiance i co zawiera opakowanie

Jardiance 10 mg tabletki powlekane są okrągłe, bladożółte, wypukłe z obu stron, ze ściętą skośnie krawędzią. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S10” a na drugiej logo Boehringer Ingelheim. Średnica tabletki wynosi 9,1 mm.

Jardiance 25 mg tabletki powlekane są okrągłe, bladożółte i wypukłe z obu stron. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S25” a na drugiej logo Boehringer Ingelheim. Tabletką ma 11,1 mm długości i 5,6 mm szerokości.

Tabletki Jardiance pakowane są w blistry perforowane z folii PVC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki. Dostępne wielkości opakowania to 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: +39 055 42571

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited

Tel: +44 1256 315 000

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.



**Aneks IV**  
**Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) są stosowane łącznie z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

W marcu 2016 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH) kanagliflozyny poinformował EMA o około dwukrotnym wzroście przypadków amputacji kończyny dolnej u pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, stwierdzonym podczas prowadzonego obecnie i sponsorowanego przez posiadacza pozwolenia badania dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych CANVAS. Ponadto analiza trwającego badania CANVAS-R obejmującego nerki, z udziałem podobnej liczby pacjentów jak w przypadku badania CANVAS, wykazała brak równowagi w odniesieniu do liczby przypadków amputacji.

Obok informacji otrzymanych przez EMA Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (IDMC) dotyczących badań CANVAS i CANVAS-R, która ma dostęp do wszystkich danych dotyczących badań prowadzonych na zasadach próby otwartej i danych dotyczących bezpieczeństwa, zaleciła kontynuowanie badania, podjęcie działań mających na celu minimalizację potencjalnego ryzyka amputacji oraz odpowiednie informowanie pacjentów o tym ryzyku.

Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z dnia 15 kwietnia 2016 r.; zwrócono się do Komitetu PRAC o ocenę wpływu produktów leczniczych zawierających kanagliflozynę na stosunek korzyści do ryzyka, o ocenę, czy jest to kwestia efektu klasy, oraz o wydanie do dnia 31 marca 2017 r. zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione, oraz czy dla zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tych produktów konieczne są środki tymczasowe.

Bezpośredni komunikat adresowany do personelu medycznego rozprawdano w dniu 2 maja 2016 r. w celu poinformowania personelu, że w trakcie badania klinicznego z zastosowaniem kanagliflozyny zaobserwowano dwukrotnie większą liczbę przypadków amputacji kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi); podkreślono ponadto potrzebę udzielania pacjentom porad na temat znaczenia rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy. W komunikacie poproszono także personel medyczny o rozważenie zaprzestania leczenia pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację.

Ponadto PRAC uznał, że nie można wykluczyć efektu klasy, gdyż wszystkie inhibitory SGLT2 charakteryzują się takim samym mechanizmem działania, potencjalny mechanizm prowadzący do podwyższenia ryzyka amputacji pozostaje nieznany, a określenie specyficznej przyczyny tylko w odniesieniu do leków zawierających kanagliflozynę nie jest w tej chwili możliwe. W związku z tym w dniu 6 lipca 2016 r. KE zwróciła się z wnioskiem o rozszerzenie obecnej procedury w celu włączenia wszystkich zatwierdzonych produktów z klasy inhibitorów SGLT2.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC**

Po rozważeniu wszystkich dostępnych danych PRAC stwierdził, że wzrastająca ilość danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdza zwiększone ryzyko amputacji w przypadku stosowania kanagliflozyny; jest nieprawdopodobne, by różnica w zakresie ryzyka amputacji obserwowana w przypadku kanagliflozyny w porównaniu z placebo była kwestią przypadku. PRAC uznał także, że dane dotyczące przypadków amputacji, zgromadzone w wyniku badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę, nie są dostępne w takim samym stopniu jak dla leków zawierających kanagliflozynę, lub w ich przypadku miały miejsce pewne ograniczenia w gromadzeniu danych.

PRAC stwierdził ponadto, że obecnie nie jest możliwe określenie przyczyny zaobserwowanych przypadków nierównowagi w odniesieniu do ryzyka amputacji, którą można byłoby przypisać lekom zawierającym kanagliflozynę, a nie innym produktom tej klasy. Wszystkie leki należące do tej samej klasy charakteryzują się takim samym trybem działania i nie ma potwierzonego mechanizmu stanowiącego przyczynę specyficzną dla kanagliflozyny. Zatem mechanizm działania, który umożliwiłby ustalenie, którzy pacjenci są zagrożeni, nadal pozostaje niejasny.

PRAC zauważył, że jak dotąd podwyższone ryzyko amputacji stało się widoczne tylko w przypadku kanagliflozyny, ale ciągle trwa jedno duże badanie oceniające wpływ dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy (DECLARE), a w ramach zakończonego analogicznego dużego badania oceniającego wpływ empagliflozyny (EMPA-REG) na ten układ nie gromadzono w sposób systematyczny danych dotyczących przypadków amputacji. W związku z tym obecnie nie można ustalić, czy podwyższone ryzyko amputacji stanowi efekt klasy, czy też nie.

Z tego powodu, po rozważeniu wszystkich przedłożonych danych i w świetle powyższych argumentów, PRAC stwierdził, że w przypadku wyżej wymienionych produktów stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny, ale uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących wszystkich zatwierdzonych inhibitorów SGLT2, obejmujących dodanie informacji na temat ryzyka amputacji kończyny dolnej, a także odzwierciedlenie w planie zarządzania ryzykiem dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Termin planowanego zakończenia badań CANVAS i CANVAS-R oraz badań CREDENCE i DECLARE przypada odpowiednio w 2017 i 2020 r. Końcowa analiza tych badań, po ujawnieniu, dostarczy dalszych informacji na temat stosunku korzyści do ryzyka w przypadku inhibitorów SGLT2, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyn dolnych.

## **Podstawy zalecenia PRAC**

Mając na uwadze, że:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w odniesieniu do produktów wymienionych w aneksie A;
- PRAC dokonał przeglądu całości danych przedłożonych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dotyczących ryzyka amputacji kończyn dolnych u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2);
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdzają, iż leczenie kanagliflozyną może przyczynić się do podwyższenia ryzyka amputacji kończyny dolnej, przede wszystkim palca u nogi;
- PRAC wyraził także opinię, że mechanizm działania, który umożliwiłby ustalenie, którzy pacjenci są zagrożeni, nadal jest niejasny;
- PRAC stwierdził, że obecnie nie jest możliwe określenie przyczyny zaobserwowanej nierównowagi w odniesieniu do ryzyka amputacji, którą można byłoby przypisać lekom zawierającym kanagliflozynę, a nie innym produktom należącym do tej klasy;
- PRAC zauważył, że dane dotyczące przypadków amputacji, zgromadzone w wyniku badań klinicznych oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę, nie są dostępne w takim samym stopniu jak w przypadku leków zawierających kanagliflozynę lub wystąpiły pewne ograniczenia w gromadzeniu danych na temat tych przypadków;
- w związku z tym PRAC uznał, że ryzyko może ewentualnie stanowić efekt klasy;

- ponieważ nie można określić specyficznych czynników ryzyka, PRAC zalecił, by oprócz ogólnych czynników ryzyka amputacji potencjalnie przyczyniających się do tych przypadków, pacjentów informowano o znaczeniu rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy i utrzymaniu odpowiedniego stopnia nawilżenia w ramach ogólnej porady mającej na celu zapobieganie amputacji;
- PRAC wyraził więc opinię, że ryzyko amputacji kończyny dolnej należy włączyć do druków informacyjnych dotyczących wszystkich produktów wymienionych w aneksie A oraz skierować do personelu medycznego i pacjentów ostrzeżenie z podkreśleniem znaczenia rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy. W przypadku kanagliflozyny ostrzeżenie powinno także zawierać informację, że u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, można rozważyć zaprzestanie leczenia. W drukach informacyjnych dotyczących kanagliflozyny uwzględniono także amputację kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi) jako niepożądane działanie leku;
- PRAC uznał także, że dodatkowe informacje dotyczące przypadków amputacji należy gromadzić, korzystając z odpowiednich kart obserwacji klinicznej w przypadku badań klinicznych, kwestionariuszy uzupełniających w odniesieniu do przypadków obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, wykazów terminów powszechnie zalecanych przez MedDRA w odniesieniu do zdarzeń poprzedzających amputację oraz odpowiednich metaanaliz dużych badań, w tym badań oceniających wpływ produktu na układ sercowo-naczyniowy. Wszystkie plany zarządzania ryzykiem należy odpowiednio zaktualizować przez wprowadzenie właściwej zmiany i przedłożyć w terminie jednego miesiąca od daty decyzji Komisji Europejskiej.

Z tego powodu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu produktów zawierających inhibitory SGLT2, określonych w aneksie A, pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i podjęcia dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, znajdujących odzwierciedlenie w planie zarządzania ryzykiem.

W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionych produktów, o których mowa w aneksie A, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

### **Opinia CHMP**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

### **Wnioski ogólne**

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy pozostaje korzystny, z zastrzeżeniem wprowadzenia do druków informacyjnych poprawek, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy.