

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jardiance 10 mg comprimate filmate

Jardiance 25 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Jardiance 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat, echivalent la 154,3 mg lactoză anhidră.

Jardiance 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat, echivalent la 107,4 mg lactoză anhidră.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Jardiance 10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare galben deschis, biconvex, cu margini teșite, inscripționat cu „S10” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte (diametrul comprimatului: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare galben deschis, biconvex, inscripționat cu „S25” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte (lungimea comprimatului: 11,1 mm, lățimea comprimatului: 5,6 mm).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic

- ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței
- în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat

Pentru rezultatele studiilor referitoare la asocieri, efectele legate de controlul glicemiei și evenimentele cardiovasculare, precum și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza inițială recomandată de empagliflozin este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și în terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă RFG<sub>e</sub> ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg (vezi mai jos și pct. 4.4).

Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu RFG<sub>e</sub> ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr ≥60 ml/min.

Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu RFG<sub>e</sub> <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr <60 ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile RFG<sub>e</sub> scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale RFG<sub>e</sub> aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau cu valori ale ClCr aflate persistent sub 45 ml/min (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8). Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente, înghițite întregi cu apă. Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte. În aceeași zi nu trebuie administrată o doză dublă.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Generale

Jardiance nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Cetoacidoză diabetică

Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital, în cadrul studiilor clinice și ulterior punerii pe piață la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin. Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați în vederea efectuării unor intervenții chirurgicale majore sau care au afecțiuni acute severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează.

Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispuce la cetoacidoză.

Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu diabet de tip 1 nu a fost stabilită și empagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet de tip 1. Date limitate provenite din studiile clinice sugerează faptul că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet tip 1 sunt tratați cu inhibitori de SGLT2.

### Insuficiență renală

Administrarea Jardiance nu trebuie inițiată la pacienți cu RFGe sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr <60 ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile RFGe scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr <60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale RFGe aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau cu valori ale ClCr aflate persistent sub 45 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu BRST sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Monitorizarea funcției renale

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Prin urmare, se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează:

- Înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).
- Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

#### Leziuni hepatice

Cazuri de leziuni hepatice au fost raportate atunci când s-a administrat empagliflozin în cadrul studiilor clinice. Nu s-a stabilit o relație de cauzalitate între empagliflozin și leziunea hepatică.

#### Valori crescute ale hematocritului

Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu empagliflozin (vezi pct. 4.8).

#### Vârstnici

Efectul empagliflozinului asupra glicozuriei este asociat cu diureză osmotică, care ar putea afecta starea de hidratare. Pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare pot prezenta un risc crescut de depleție volemică. Comparativ cu placebo, un număr mai mare dintre acești pacienți tratați cu empagliflozin au prezentat reacții adverse legate de depleția volemică (vezi pct. 4.8). Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială aportului volemic în cazul medicamentelor administrate concomitent care pot determina depleție volemică (de exemplu diuretice, inhibitori ECA). Experiența terapeutică este limitată la pacienții cu vârsta de 85 ani și mai mare. Nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

#### Risc de depleție volemică

Pe baza modului de acțiune al inhibitorilor SGLT-2, diureza osmotică asociată cu glicozuria terapeutică poate duce la o scădere moderată a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Prin urmare, se impune prudență la pacienții la care scăderea tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează empagliflozin prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, examen fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv determinarea valorii hematocritului) și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu empagliflozin.

#### Infecții ale căilor urinare

În cadrul unor studii cumulate controlate cu placebo, în regim dublu-orb, cu durata de 18-24 săptămâni, frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca reacții adverse a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 25 mg și placebo și mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (vezi pct. 4.8). Infecțiile complicate ale căilor urinare (inclusiv infecții grave de tract urinar, pielonefrită sau urosepsis) au apărut cu frecvență similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin comparativ cu placebo. Cu toate acestea, întreruperea temporară a tratamentului cu empagliflozin trebuie avută în vedere la pacienții cu infecții complicate ale căilor urinare.

#### Amputații la nivelul membrelor inferioare

A fost observată o creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal a halucelui) în studiile clinice pe termen lung aflate în desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. La fel ca în cazul tuturor pacienților diabetici, este important ca pacienții să primească consiliere privind îngrijirea preventivă de rutină a picioarelor.

### Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienți cu clasa NYHA (New York Heart Association - Asociația de Cardiologie din New York) I-II este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu empagliflozin la pacienți cu clasa NYHA III-IV. În cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME, la 10,1% dintre pacienți s-a raportat insuficiență cardiacă la momentul inițial. Scăderea numărului de decese de etiologie cardiovasculară la acești pacienți a fost similară cu cea înregistrată la populația de studiu totală.

### Evaluarea analizelor de laborator ale urinei

Datorită mecanismului de acțiune al acestui medicament, pacienții care urmează tratament cu Jardiance vor avea glicozurie pozitivă.

### Lactoză

Comprimatul conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacodinamice

#### Diuretice

Empagliflozin poate accentua efectul diuretic al tiazidei și al diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

#### Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot crește riscul de hipoglicemie. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu empagliflozin, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### Interacțiuni farmacocinetice

#### Efecte ale altor medicamente asupra empagliflozinului

Datele *in vitro* sugerează faptul că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronidarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 și UGT2B7. Empagliflozin este un substrat al transportorilor implicați în procesul de absorbție la om, OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, dar nu OAT1 și OCT2. Empagliflozin este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență a cancerului mamar (BCRP).

Administrarea concomitentă de empagliflozin și probenecid, un inhibitor al enzimelor UGT și al OAT3, a determinat o creștere cu 26% a concentrațiilor plasmatice maxime ale empagliflozinului ( $C_{max}$ ) și cu 53% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Efectul inducției UGT asupra empagliflozinului nu a fost studiat. Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai enzimelor UGT trebuie evitată datorită riscului potențial de eficacitate scăzută.

Un studiu de interacțiune cu gemfibrozil, un inhibitor *in vitro* al transportorilor OAT3 și OATP1B1/1B3, a demonstrat o creștere a valorii  $C_{max}$  a empagliflozinului cu 15% și a valorii ASC cu 59% în urma administrării concomitente. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Inhibarea transportorilor OATP1B1/1B3 prin administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat o creștere cu 75% a valorii  $C_{max}$  și cu 35% a valorii ASC a empagliflozinului. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Expunerea la empagliflozin a fost similară cu și fără administrarea concomitentă de verapamil, un inhibitor al gp-P, ceea ce indică faptul că inhibarea gp-P nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra empagliflozinului.

Studiile de interacțiune sugerează faptul că farmacocinetica empagliflozinului nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu metformină, glimepiridă, pioglitazonă, sitagliptin, linagliptin, warfarină, verapamil, ramipril, simvastatină, torasemidă și hidroclorotiazidă.

#### Efecte ale empagliflozinului asupra altor medicamente

Pe baza studiilor *in vitro*, empagliflozin nu inhibă, inactivează sau induce izoformele CYP450. Empagliflozin nu inhibă UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 sau UGT2B7. Prin urmare, se consideră că interacțiunile medicamentoase care implică izoformele majore ale CYP450 și izoformele UGT în cazul administrării concomitente a empagliflozinului și a substraturilor acestor enzime sunt considerate improbabile.

Empagliflozin nu inhibă gp-P la doze terapeutice. Pe baza studiilor *in vitro*, se consideră că este puțin probabil ca empagliflozin să producă interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale gp-P. Administrarea concomitentă de digoxină, un substrat al gp-P, împreună cu empagliflozin a determinat o creștere cu 6% a valorii ASC și cu 14% a valorii  $C_{max}$  a digoxinei. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

*In vitro*, empagliflozin nu inhibă transportorii implicați în procesul de absorbție la om, cum sunt OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic și, prin urmare, interacțiunile medicamentoase cu substraturile acestor transportori implicați în procesul de absorbție sunt considerate improbabile.

Studiile cu privire la interacțiune efectuate la voluntari sănătoși sugerează faptul că empagliflozin nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, glimepiridei, pioglitazonei, sitagliptinului, linagliptinului, simvastatinei, warfarinei, ramiprilului, digoxinei, diureticelor și contraceptivelor orale.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea empagliflozinului la gravide sunt inexistente. Studiile la animale demonstrează faptul că empagliflozin traversează placenta în ultima fază a gestației într-o măsură foarte limitată, dar nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la prima fază de dezvoltare a embrionului. Cu toate acestea, studiile la animale au indicat reacții adverse asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Jardiance în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la excreția empagliflozinului în laptele uman. Datele toxicologice la animale au evidențiat excreția empagliflozinului în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Jardiance nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele Jardiance asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Jardiance are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și

folosesc utilaje, în special atunci când Jardiance este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau insulină.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumat al profilului de siguranță

Siguranța administrării empagliflozinului a fost evaluată la un număr total de 15582 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 incluși în studiile clinice, dintre care la 10004 pacienți s-a administrat empagliflozin, fie în monoterapie, fie în asociere cu metformină, o sulfoniluree, pioglitazonă, inhibitori ai DPP-4 sau insulină.

În 6 studii clinice controlate prin placebo cu durata de 18 până la 24 de săptămâni, au fost incluși 3534 pacienți, dintre care la 1183 s-a administrat placebo și la 2351 s-a administrat empagliflozin. Incidența generală a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu empagliflozin a fost similară cu cea observată atunci când s-a administrat placebo. Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost hipoglicemia, atunci când se asociază cu sulfoniluree sau insulină (vezi descrierea reacțiilor adverse selectate).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de termenul preferat MedDRA, raportate la pacienți cărora li s-a administrat empagliflozin în studii clinice controlate prin placebo sunt prezentate în tabelul de mai jos (Tabelul 1).

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10.000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).



Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cadrul studiilor controlate prin placebo

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<i>Infecții și infestări</i>		Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale <sup>a</sup> Infecții ale căilor urinare <sup>a</sup>		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (atunci când se utilizează împreună cu sulfoniluree sau insulină) <sup>a</sup>	Sete		Cetoacidoză diabetică <sup>a, b</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit (generalizat)		
<i>Tulburări vasculare</i>			Depleție volemică <sup>a</sup>	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Diureză crescută <sup>a</sup>	Disurie	
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a lipidelor serice <sup>c</sup>	Creșterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară <sup>a</sup> Creșterea hematocritului <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

<sup>b</sup> derivat din experiența ulterioară punerii pe piață

<sup>c</sup> Creșterile procentuale medii față de valoarea inițială pentru empagliflozin 10 mg și respectiv 25 mg comparativ cu placebo au fost: colesterol total 4,9% și 5,7% comparativ cu 3,5%; HDL-colesterol 3,3% și 3,6% comparativ cu 0,4%; LDL-colesterol 9,5% și 10,0% comparativ cu 7,5%; trigliceride 9,2% și 9,9% comparativ cu 10,5%.

<sup>d</sup> Modificările medii față de valoarea inițială ale hematocritului au fost de 3,4% pentru doza de empagliflozin 10 mg și de 3,6% pentru doza de empagliflozin 25 mg, comparativ cu 0,1% pentru placebo. În cadrul studiului EMPA-REG Outcome, valorile hematocritului au revenit aproximativ la valorile inițiale, după o perioadă de urmărire de 30 zile după oprirea tratamentului.

\* vezi pct. 4.4

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Hipoglicemie

Frecvența hipoglicemiei a depins de tratamentul de fond administrat în studiile respective și a fost similară pentru empagliflozin și placebo atunci când cele două medicamente s-au administrat în monoterapie, suplimentar la tratamentul cu metformină, suplimentar la tratamentul cu pioglitazonă, cu sau fără metformină, suplimentar la tratamentul cu linagliptin și metformină și ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire, precum și pentru asocierea empagliflozin – metformină la pacienții naivi la medicament, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină în calitate de componente individuale. S-a observat o frecvență crescută atunci când administrarea s-a efectuat suplimentar la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), suplimentar la tratamentul cu insulină bazală cu sau fără metformină și cu sau fără o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut

fi ajustată; empagliflozin 10 mg și 25 mg: 36,1%, placebo: 35,3% pe parcursul perioadei de studiu de 78 de săptămâni) și suplimentar la tratamentul cu insulină MDI cu sau fără metformină (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% pe parcursul perioadei de studiu de 52 de săptămâni).

#### *Hipoglicemie majoră (evenimente care necesită asistență medicală)*

Nu s-a observat o creștere a cazurilor de hipoglicemie majoră pentru empagliflozin comparativ cu placebo atunci când cele două medicamente s-au administrat în monoterapie, suplimentar la tratamentul cu metformină, suplimentar la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree, suplimentar la tratamentul cu pioglitazonă, cu sau fără metformină, suplimentar la tratamentul cu linagliptin și metformină, ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire, precum și pentru asocierea empagliflozin – metformină la pacienții naivi la medicament, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină în calitate de componente individuale. S-a observat o frecvență crescută atunci când administrarea s-a efectuat suplimentar la tratamentul cu insulină bazală cu sau fără metformină și cu sau fără o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% pe parcursul perioadei de studiu de 78 de săptămâni) și suplimentar la tratamentul cu insulină MDI cu sau fără metformină (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată și pe parcursul perioadei de studiu de 52 de săptămâni).

#### *Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale*

Candidoza vaginală, vulvovaginita, balanita și alte infecții genitale au fost raportate mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) comparativ cu placebo (1,0%). Aceste infecții au fost raportate mai frecvent la femeile cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin comparativ cu placebo, iar diferența în ceea ce privește frecvența a fost mai puțin pronunțată la bărbați. Infecțiile tractului genital au fost ușoare sau moderate ca intensitate.

#### *Diureză crescută*

Diureza crescută (incluzând termenii predefiniți polakiurie, poliurie și nicturie) a fost observată cu frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) comparativ cu placebo (1,4%). În general, diureza crescută a fost de intensitate ușoară sau moderată. Frecvența cazurilor de nicturie raportate a fost similară pentru placebo și empagliflozin (<1%).

#### *Infecții ale căilor urinare*

Frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca reacții adverse a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 25 mg și placebo (7,0% și 7,2%) și mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (8,8%). Similar administrării de placebo, infecția căilor urinare a fost raportată mai frecvent în cazul administrării de empagliflozin la pacienți cu antecedente de infecții ale căilor urinare cronice sau recurente. Intensitatea (ușoară, moderată, severă) infecțiilor căilor urinare a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin și placebo. Infecțiile căilor urinare au fost raportate mai frecvent la femeile cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin comparativ cu placebo; nu au existat diferențe la bărbați.

#### *Depleție volemică*

Frecvența generală a cazurilor de depleție volemică (incluzând termenii predefiniți de tensiune arterială (măsurată în ambulator) scăzută, tensiune arterială sistolică scăzută, deshidratare, hipotensiune arterială, hipovolemie, hipotensiune arterială ortostatică și sincopă) a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) și placebo (0,3%). Frecvența evenimentelor de depleție volemică a fost crescută la pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (2,3%) sau empagliflozin 25 mg (4,3%) comparativ cu placebo (2,1%).

### Creșterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară

Frecvența globală a pacienților cu creștere a creatininei sanguine și scădere a ratei de filtrare glomerulară a fost similară în grupurile cu empagliflozin și placebo (creșterea creatininei sanguine: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; scăderea ratei de filtrare glomerulară: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Creșterile inițiale ale creatininei și scăderile inițiale ale ratelor estimate ale filtrării glomerulare la pacienții tratați cu empagliflozin au fost, în general, tranzitorii în cursul tratamentului continuu sau au fost reversibile după întreruperea administrării medicamentului.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

În cadrul studiilor clinice controlate, dozele unice de empagliflozin de până la 800 mg (echivalent cu valori de 32 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la voluntari sănătoși și dozele zilnice multiple de empagliflozin de până la 100 mg (care corespund unor valori de 4 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nu au evidențiat semne de toxicitate. Empagliflozin a crescut glicozuria, ceea ce a dus la o creștere a volumului urinar. Creșterea observată a volumului urinar nu a fost dependentă de doză și nu prezintă semnificație clinică. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 800 mg la om.

### Terapie

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie inițiat în mod adecvat, în funcție de starea clinică a pacientului. Nu a fost studiată eliminarea empagliflozinului prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, alte medicamente hipoglicemice cu excepția insulinelor, codul ATC: A10BX12

### Mecanism de acțiune

Empagliflozin este un inhibitor competitiv reversibil, cu potență crescută ( $CI_{50}$  de 1,3 nmol) și selectiv al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2). Empagliflozin nu inhibă alți transportori de glucoză importanți pentru transportul glucozei în țesuturile periferice și este de 5000 de ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor responsabil pentru absorbția glucozei în intestin. SGLT2 este foarte bine reprezentat la nivel renal, în timp ce reprezentarea în alte țesuturi este absentă sau foarte redusă. Acesta este responsabil, în calitate de transportor predominant, de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie, o cantitate mai mare de glucoză este filtrată și reabsorbită.

Empagliflozin ameliorează controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin scăderea reabsorbției glucozei la nivel renal. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin intermediul acestui mecanism glicozuric depinde de glicemie și de RFG. Inhibarea SGLT2 la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie duce la glicozurie excesivă. În plus, inițierea tratamentului cu

empagliflozin determină creșterea excreției de sodiu, ceea ce duce la diureză osmotică și reducerea volumului intravascular.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, glicozuria a crescut imediat după administrarea primei doze de empagliflozin și este continuă în intervalul de administrare al dozelor de 24 ore. Glicozuria crescută s-a menținut la sfârșitul perioadei de tratament de 4 săptămâni, cu valori medii de aproximativ 78 g/zi. Glicozuria crescută a determinat o scădere imediată a concentrațiilor plasmatiche de glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Empagliflozin îmbunătățește atât valorile glucozei plasmatiche în condiții de repaus alimentar, cât pe cele postprandiale. Mecanismul de acțiune al empagliflozinului este independent de funcțiile celulelor beta și de metabolismul insulinei și acest lucru contribuie la un risc scăzut de hipoglicemie. S-a observat o îmbunătățire a markerilor surrogat ai funcțiilor celulelor beta, incluzând Evaluarea B a modelului de homeostază [Homeostasis Model Assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ )]. În plus, glicozuria declanșează pierderea calorică, asociată cu pierderea țesutului adipos și scăderea greutatei corporale. Glicozuria observată în cazul administrării empagliflozinului este asociată cu diureză, care poate contribui la o scădere constantă și moderată a tensiunii arteriale. Glicozuria, natriureza și diureza osmotică observate în cazul tratamentului cu empagliflozin pot contribui la îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

### Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemiei, cât și scăderea morbidității și mortalității de etiologie cardiovasculară sunt parte integrantă a tratamentului diabetului zaharat de tip 2.

Eficacitatea glicemică și rezultatele cardiovasculare au fost evaluate la un număr total de 14663 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care au fost tratați în cadrul a 12 studii clinice dublu-oarbe, controlate prin placebo și prin substanță activă; dintre aceștia, la 9295 s-a administrat empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4165 de pacienți; empagliflozin 25 mg: 5130 de pacienți). În cadrul a cinci studii, durata de tratament a fost de 24 de săptămâni; extensiile acestora și ale altor studii au determinat o expunere a pacienților la empagliflozin de până la 102 săptămâni.

Tratamentul cu empagliflozin în monoterapie și în asociere cu metformină, pioglitazonă, o sulfoniluree, inhibitori ai DPP-4 și insulină a determinat îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale HbA1c, glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar (FPG), greutatei corporale și tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Administrarea de empagliflozin 25 mg a determinat un procent mai mare de pacienți la care s-a atins obiectivul terapeutic privind valorile HbA1c sub 7% și un număr mai mic de pacienți care au necesitat tratament glicemic de urgență comparativ cu administrarea de empagliflozin 10 mg și placebo. O valoare inițială mai mare a HbA1c a fost asociată cu o scădere mai mare a HbA1c. În plus, empagliflozinul administrat ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire a determinat scăderea mortalității de etiologie cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu boli cardiovasculare diagnosticate.

### *Monoterapie*

Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu empagliflozin au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo și prin substanță activă, cu durata de 24 de săptămâni, la care au participat pacienți neexpuși anterior la tratament. Tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0,0001$ ) a HbA1c comparativ cu placebo (Tabelul 2) și o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG.

În cadrul unei analize prespecificate la pacienți ( $N=201$ ) cu o valoare inițială a HbA1c  $\geq 8,5\%$ , tratamentul a dus la o scădere a valorilor HbA1c față de valoarea inițială de  $-1,44\%$  pentru empagliflozin 10 mg,  $-1,43\%$  pentru empagliflozin 25 mg,  $-1,04\%$  pentru sitagliptin și la o de  $0,01\%$  pentru placebo.

În faza de extensie dublu-oarbă, controlată prin placebo, a acestui studiu, scăderile valorii HbA1c, greutatei corporale și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea din cadrul unui studiu de 24 de săptămâni controlat prin placebo cu empagliflozin în monoterapie<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Valoare inițială (medie)	7,91	7,87	7,86	7,85
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-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>Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c &lt;7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Greutate corporală (kg)</b>				
Valoare inițială (medie)	78,23	78,35	77,80	79,31
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-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>TA sistolică (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Valoare inițială (medie)	130,4	133,0	129,9	132,5
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

<sup>1</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială

<sup>2</sup> Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

<sup>3</sup> Î 95%

<sup>4</sup> LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

\*valoare p <0,0001

#### Terapie asociată

*Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu metformină, sulfoniluree, pioglitazonă*  
Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu metformină, metformină și o sulfoniluree sau pioglitazonă cu sau fără metformină a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0,0001$ ) a HbA1c și a greutății corporale comparativ cu placebo (Tabelul 3). În plus, acesta a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG și a tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu placebo.

În faza de extensie dublu-oarbă, controlată prin placebo, a acestor studii, scăderile HbA1c, greutatea corporală și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din cadrul studiilor de 24 de săptămâni controlate prin placebo<sup>a</sup>

<b>Tratament suplimentar la administrare de metformină</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,94	7,86
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c &lt;7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Greutate corporală (kg)</b>			
Valoare inițială (medie)	79,73	81,59	82,21
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>TA sistolică (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	128,6	129,6	130,0
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Tratament suplimentar la terapia cu metformină și o sulfoniluree</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Valoare inițială (medie)	8,15	8,07	8,10
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c &lt;7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Greutate corporală (kg)</b>			
Valoare inițială (medie)	76,23	77,08	77,50
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216

<b>TA sistolică (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	128,8	128,7	129,3
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Tratament suplimentar la administrare de pioglitazonă +/- metformină</b>			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Valoare inițială (medie)	8,16	8,07	8,06
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c &lt;7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Greutate corporală (kg)</b>			
Valoare inițială (medie)	78,1	77,97	78,93
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
<b>TA sistolică (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	125,7	126,5	126
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 95%)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

<sup>a</sup> Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

<sup>1</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială

<sup>2</sup> Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

<sup>3</sup> LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

\* valoare p <0,0001

#### *În asociere cu metformină la pacienții naivi la tratament*

A fost efectuat un studiu cu design factorial, cu durata de 24 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța empagliflozinului la pacienții naivi la medicament. Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformină (5 mg și 500 mg; 5 mg și 1000 mg; 12,5 mg și 500 mg și 12,5 mg și 1000 mg de două ori pe zi) a generat îmbunătățiri semnificative statistice ale HbA1c (Tabelul 4) și a condus la o reducere mai mare a FPG (comparativ cu componentele individuale) și a greutății corporale (comparativ cu metformina).

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate la 24 săptămâni, în care se compară asocierea empagliflozin plus metformină cu componentele individuale<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformină <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Fără Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Fără Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Valoarea inițială (medie)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparație cu empa (ÎI 95%) <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)			
Comparație cu met (ÎI 95%) <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 = metformină; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> medie ajustată cu valoarea inițială

<sup>a</sup> Analizele au fost efectuate pe un set complet de analiză (SCA) folosind o abordare bazată pe cazurile observate (CO)

<sup>b</sup> Administrat în două doze egale pe zi, în cazul administrării împreună cu metformina

<sup>c</sup> Administrat în două doze egale pe zi

\*p≤0,0062 pentru HbA1c

#### *Empagliflozin la pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptin*

La pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptin 5 mg, tratamentul cu ambele doze de empagliflozin 10 mg sau 25 mg a determinat reduceri semnificative statistice ( $p < 0,0001$ ) ale HbA1c și greutateii corporale comparativ cu placebo (Tabelul 5). În plus, acesta a determinat reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale FPG, tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu placebo.



Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate ale unui studiu cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo la pacienți controlați inadecvat cu metformină și linagliptin 5 mg

<b>Suplimentar la tratamentul cu metformină și linagliptin 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valoarea inițială (medie)	7,96	7,97	7,97
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>Pacienți (%) care au atins HbA1c &lt;7% cu o valoare inițială a HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>			
N	106	109	110
<b>Greutate corporală (kg)<sup>3</sup></b>			
Valoarea inițială (medie)	82,3	88,4	84,4
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
<b>TA sistolică (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Valoarea inițială (medie)	130,1	130,4	131,0
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Medie ajustată cu valoarea inițială

<sup>2</sup> Nu s-a evaluat semnificația statistică; nu face parte din procedura de testare secvențială pentru criteriile de evaluare secundare

<sup>3</sup> Modelul mixt cu măsurători repetate (MMRM) pe SCA a inclus valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc (MDRD), regiunea geografică, vizita, tratamentul și tratamentul în funcție de interacțiunea cu vizita. Pentru greutate a fost inclusă greutatea inițială.

<sup>4</sup> MMRM a inclus valoarea inițială a TA sistolice și valoarea inițială a HbA1c drept covariabile liniare și valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică, tratamentul, vizita și interacțiunea vizită-tratament ca efecte fixe.

<sup>5</sup> Pacienților randomizați la grupul cu placebo li s-a administrat placebo și linagliptin 5 mg cu tratament de fond cu metformină

<sup>6</sup> Pacienților randomizați la grupurile cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg li s-a administrat empagliflozin 10 mg sau 25 mg și linagliptin 5 mg cu tratament de fond cu metformină

\*Valoare p<0,0001

La un subgrup prespecificat de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c mai mare sau egală cu 8,5%, reducerea față de valoarea inițială a HbA1c a fost de -1,3% în cazul empagliflozin 10 mg sau 25 mg la 24 săptămâni (p<0,0001), comparativ cu placebo.

*Date privind tratamentul de 24 de luni cu empagliflozin suplimentar metforminei comparativ cu glimepiridă*

În cadrul unui studiu care a comparat eficacitatea și siguranța empagliflozin 25 mg față de glimepiridă (până la 4 mg pe zi) la pacienți cu un control glicemic inadecvat cu monoterapia cu metformină, tratamentul zilnic cu empagliflozin a dus la o scădere mai mare a HbA1c (Tabelul 6), și la o scădere semnificativă clinic a FPG, comparativ cu glimepirida. Empagliflozin administrat zilnic a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a greutății corporale, a tensiunii arteriale sistolice și

diastolice și la reducerea semnificativă din punct de vedere statistic a procentului de pacienți cu evenimente de hipoglicemie comparativ cu glimepirida (2,5% pentru empagliflozin, 24,2% pentru glimepiridă,  $p < 0,0001$ ).

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 104 în cadrul unui studiu controlat prin substanță activă, în care s-a comparat empagliflozin cu glimepiridă ca tratament suplimentar la metformină<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozin 25 mg</b>	<b>Glimepiridă<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Valoare inițială (medie)	7,92	7,92
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Diferență față de glimepiridă <sup>1</sup> (Î 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c &lt;7% cu valoare inițială a HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Greutate corporală (kg)</b>		
Valoare inițială (medie)	82,52	83,03
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Diferență față de glimepiridă <sup>1</sup> (Î 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>TA sistolică (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Valoare inițială (medie)	133,4	133,5
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Diferență față de glimepiridă <sup>1</sup> (Î 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

<sup>b</sup> Până la 4 mg glimepiridă

<sup>1</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială

<sup>2</sup> LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

\* valoare  $p < 0,0001$  pentru non-inferioritate și valoare  $p = 0,0153$  pentru superioritate

\*\* valoare  $p < 0,0001$

#### *Tratament suplimentar la terapia cu insulină*

##### *Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu doze repetate de insulină*

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat suplimentar la tratamentul cu doze zilnice multiple de insulină cu sau fără administrare concomitentă de metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo, cu durata de 52 de săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni și al ultimelor 12 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unor valori ale glicemiei preprandiale  $< 100$  mg/dl [5,5 mmol/l] și ale glicemiei postprandiale  $< 140$  mg/dl [7,8 mmol/l] între săptămânile 19 și 40.

În săptămâna 18, empagliflozin a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c comparativ cu placebo (Tabelul 7).

În săptămâna 52, tratamentul cu empagliflozin a dus la o scădere semnificativă statistic a HbA1c și o economisire a insulinei comparativ cu placebo și la o scădere a FPG și a greutății corporale.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 52 în cadrul unui studiu controlat cu placebo cu empagliflozin administrat suplimentar la doze zilnice multiple de insulină cu sau fără metformină

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) în săptămâna 18</b>			
Valoare inițială (medie)	8,33	8,39	8,29
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) în săptămâna 52<sup>2</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	8,25	8,40	8,37
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
<b>Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c &lt;7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7% în săptămâna 52</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Doza de insulină (UI/zi) în săptămâna 52<sup>2</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	89,94	88,57	90,38
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
<b>Greutate corporală (kg) în săptămâna 52<sup>2</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	96,34	96,47	95,37
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

<sup>1</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială

<sup>2</sup> Săptămânile 19-40: regim terapeutic până la obținerea obiectivului terapeutic (treat-to-target) pentru ajustarea dozei de insulină în vederea obținerii valorilor țintă predefinite ale glicemiei (preprandială <100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandială <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* valoare p <0,0001

\*\* valoare p = 0,0003

\*\*\* valoare p = 0,0005

# valoare p = 0,0040

*Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu insulină bazală*

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat suplimentar la tratamentul cu insulină bazală cu sau fără metformină și/sau o sulfoniluree au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo, cu durata de 78 de săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni, doza de insulină a

fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unei valori FPG <110 mg/dl în următoarele 60 săptămâni.

În săptămâna 18, empagliflozin a determinat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c (Tabelul 8).

La 78 de săptămâni, empagliflozin a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c și o economisire a insulinei comparativ cu placebo. În plus, empagliflozin a determinat o scădere a FPG, a greutății corporale și a tensiunii arteriale.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 78 în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu empagliflozin administrat suplimentar la insulină bazală cu sau fără metformină sau o sulfoniluree<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) în săptămâna 18</b>			
Valoare inițială (medie)	8,10	8,26	8,34
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) în săptămâna 78</b>			
Valoare inițială (medie)	8,09	8,27	8,29
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
<b>Doza de insulină bazală (UI/zi) în săptămâna 78</b>			
Valoare inițială (medie)	47,84	45,13	48,43
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (Î 97,5%)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

<sup>a</sup> Setul complet de analiză (SCA) - Subiecți care au încheiat studiul utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

<sup>1</sup> medie ajustată pentru valoarea inițială

\* valoare p <0,0001

\*\* valoare p <0,025

*Pacienți cu insuficiență renală, date din studii controlate cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni*  
Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat suplimentar la tratamentul antidiabetic au fost evaluate la pacienți cu insuficiență renală în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo, timp de 52 de săptămâni. Tratamentul cu empagliflozin a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c (Tabelul 9) și la o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG comparativ cu placebo în săptămâna 24. Îmbunătățirea valorii HbA1c, a greutății corporale și a tensiunii arteriale s-a menținut timp de până la 52 de săptămâni.

Tabelul 9: Rezultate în săptămâna 24 în cadrul unui studiu controlat prin placebo cu empagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	RFGe $\geq 60$ și $< 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			RFGe $\geq 30$ și $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Valoare inițială (medie)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
<b>Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <math>&lt; 7\%</math> cu valoare inițială a HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Greutate corporală (kg)<sup>2</sup></b>					
Valoare inițială (medie)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
<b>TA sistolică (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Valoare inițială (medie)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferență față de placebo <sup>1</sup> (ÎI 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

<sup>a</sup> Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

<sup>1</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială

<sup>2</sup> Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

\* p<0,0001

### Rezultate cardiovasculare

Studiul dublu-orb, controlat cu placebo EMPA-REG OUTCOME a comparat dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg cu placebo ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată. Un număr total de 7020 de pacienți (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) au fost tratați și urmăriți pe o perioadă mediană de 3,1 ani. Vârsta medie a fost de 63 ani, valoarea medie a HbA1c a fost de 8,1% și 71,5% dintre subiecți au fost de sex masculin. La momentul inițial, 74% dintre pacienți erau tratați cu metformină, 48% cu insulină și 43% cu o sulfoniluree. Aproximativ jumătate dintre pacienți (52,2%) aveau o valoare a RFGe de 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

În săptămâna 12, s-a observat o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c în comparație cu valoarea inițială de 0,11% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,65% (0,02) și 0,71% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 și 25 mg. După primele 12 săptămâni, controlul glicemiei a fost optimizat independent de tratamentul de investigație. Prin urmare, efectul a fost atenuat în săptămâna 94, cu o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c de 0,08% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,50% (0,02) și 0,55% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 și 25 mg.

Empagliflozinul a fost superior în scăderea criteriului de evaluare combinat principal al deceselor de etiologie cardiovasculară, infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal, comparativ cu placebo. Efectul tratamentului a avut la bază o reducere semnificativă a deceselor de etiologie cardiovasculară, fără nicio modificare semnificativă a incidenței infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal. Scăderea numărului deceselor de etiologie cardiovasculară a fost comparabilă pentru empagliflozin 10 mg și 25 mg (Figura 1) și a fost confirmată de o rată îmbunătățită a supraviețuirii generale (Tabelul 10).

Eficacitatea în profilaxia mortalității de etiologie cardiovasculară nu a fost stabilită concludent la utilizatorii de inhibitori ai DPP-4 sau la pacienții de rasă neagră, întrucât reprezentarea acestor grupuri în studiul EMPA-REG OUTCOME a fost limitată.

Tabelul 10: Efectul tratamentului privind criteriul de evaluare compozit principal, componentele acestuia și mortalitatea<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
<b>N</b>	2333	4687
<b>Timpul până la primul eveniment de deces CV, IM neletal sau AVC neletal N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valoarea p pentru superioritate		0,0382
<b>Deces CV N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valoarea p		<0,0001
<b>IM neletal N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valoarea p		0,2189
<b>AVC neletal N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valoarea p		0,1638
<b>Mortalitatea de orice cauză N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valoarea p		<0,0001
<b>Mortalitatea non-CV N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, IM = infarct miocardic, AVC = accident vascular cerebral

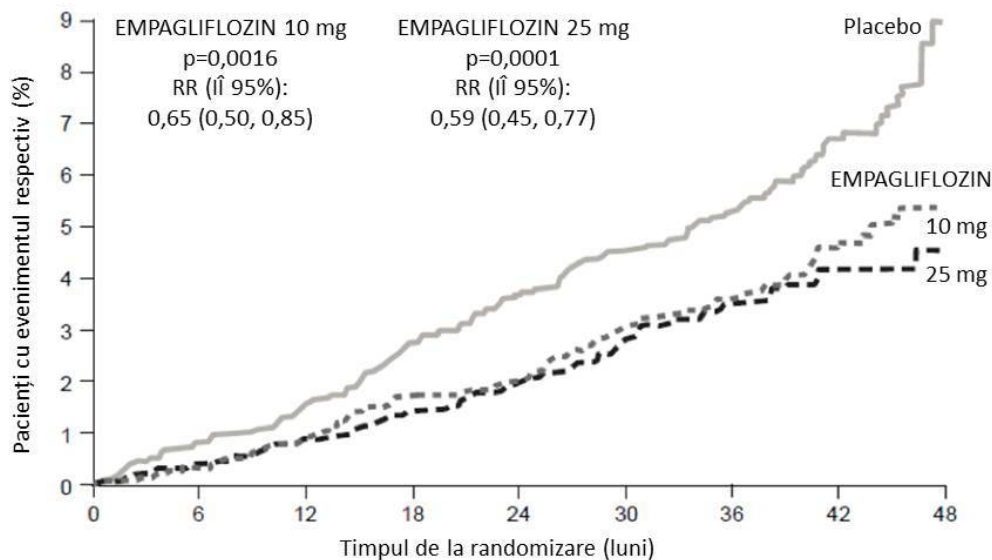
<sup>a</sup> Setul tratat (ST), adică pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu

<sup>b</sup> Date cumulate pentru dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg

\* De la momentul includerii datelor din cadrul studiului într-o analiză intermediară, a fost aplicat un interval de încredere de 95,02%, care corespunde unei valori p sub 0,0498 pentru semnificație.

Figura 1 Timpul până la apariția decesului de etiologie cardiovasculară în studiul EMPA-REG OUTCOME

### Dozele individuale de empagliflozin comparativ cu placebo



Nr. pacienți cu risc	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 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

### Glucoza plasmatică în condiții de repaus alimentar

În cadrul a patru studii controlate cu placebo, tratamentul cu empagliflozin sub formă de monoterapie sau tratament suplimentar la metformină, pioglitazonă, sau metformină și o sulfoniluree a determinat modificări medii față de valoarea inițială a FPG de -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] pentru empagliflozin 10 mg și -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] pentru empagliflozin 25 mg comparativ cu placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Acest efect a fost observat după 24 săptămâni și s-a menținut timp de 76 săptămâni.

### Valorile glicemiei la 2 ore postprandial

Tratamentul cu empagliflozin ca terapie suplimentară la metformină sau la metformină și o sulfoniluree a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a glicemiei la 2 ore postprandial (testul de toleranță la mese) la 24 de săptămâni (terapie suplimentară la metformină: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, terapie suplimentară la metformină și o sulfoniluree: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Pacienți cu valori inițiale crescute ale HbA1c >10%

În cadrul unei analize cumulate prespecificate a datelor din trei studii de fază 3, tratamentul în regim deschis cu empagliflozin 25 mg la pacienți cu hiperglicemie severă (N=184, valoarea inițială medie a HbA1c 11,15%) a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a HbA1c în săptămâna 24 față de nivelul inițial de 3,27%; în aceste studii nu au fost incluse grupe cu placebo sau cu empagliflozin 10 mg.

## Greutate corporală

În cadrul unei analize cumulate prespecificate a datelor din 4 studii controlate prin placebo, tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere a greutății corporale (-0,24 kg pentru placebo, -2,04 kg pentru empagliflozin 10 mg și -2,26 kg pentru empagliflozin 25 mg) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52 (-0,16 kg pentru placebo, -1,96 kg pentru empagliflozin 10 mg și -2,25 kg pentru empagliflozin 25 mg).

## Tensiune arterială

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo, cu durata de 12 săptămâni, la care au participat pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială, cărora li se administrau tratamente cu un medicament antidiabetic diferit și până la 2 medicamente antihipertensive. Tratamentul cu empagliflozin o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c și a valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în interval de 24 ore, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (Tabelul 11). Tratamentul cu empagliflozin a dus la scăderi ale valorilor TAS și TAD în poziție șezândă.

Tabelul 11: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 12 în cadrul unui studiu controlat prin placebo cu empagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și tensiune arterială necontrolată<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) în săptămâna 12<sup>1</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,87	7,92
Modificare față de valoarea inițială <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Diferență față de placebo <sup>2</sup> (ÎI 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>TAS în decurs de 24 ore în săptămâna 12<sup>3</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	131,72	131,34	131,18
Modificare față de valoarea inițială <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Diferență față de placebo <sup>4</sup> (ÎI 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>TAD în decurs de 24 ore în săptămâna 12<sup>3</sup></b>			
Valoare inițială (medie)	75,16	75,13	74,64
Modificare față de valoarea inițială <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Diferență față de placebo <sup>5</sup> (ÎI 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Set complet de analiză (SCA)

<sup>1</sup> LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență

<sup>2</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

<sup>3</sup> LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență sau modificarea tratamentului antihipertensiv de urgență cenzurat

<sup>4</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAS, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

<sup>5</sup> Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAD, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

\* valoare p <0,0001

\*\* valoare p <0,001



Într-o analiză cumulată prespecificată a datelor din 4 studii controlate prin placebo, tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere a tensiunii arteriale sistolice (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) și a tensiunii arteriale diastolice (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) în săptămâna 24, care s-au menținut până în săptămâna 52.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Jardiance la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale empagliflozinului au fost caracterizate pe larg la voluntari sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală, empagliflozin a fost absorbit rapid, cu concentrații plasmatiche maxime care au apărut la un  $t_{max}$  median de 1,5 ore după administrarea dozei. Prin urmare, concentrațiile plasmatiche au scăzut în mod bifazic, cu o fază de distribuție rapidă și o fază terminală relativ lentă. Valorile medii ale ASC și  $C_{max}$  plasmatiche la starea de echilibru au fost de 1.870 nmol.h și de 259 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 10 mg o dată pe zi și de 4.740 nmol.h și 687 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 25 mg o dată pe zi. Expunerea sistemică la empagliflozin a crescut proporțional cu doza. Parametrii farmacocineticii ai empagliflozinului au fost similari după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru, ceea ce sugerează o farmacocinetică liniară în raport cu timpul. Nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica empagliflozinului între voluntarii sănătoși și pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Administrarea empagliflozinului 25 mg după o masă hiperlipidică și hipercalorică a determinat o expunere ușor mai mică; valoarea ASC a scăzut cu aproximativ 16%, iar valoarea  $C_{max}$  cu aproximativ 37% comparativ cu starea de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra farmacocineticii empagliflozinului nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic, iar empagliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Distribuție

S-a estimat că volumul de distribuție aparent la starea de echilibru este de 73,8 l pe baza analizei farmacocinetice a populației. După administrarea unei soluții orale de empagliflozin marcat [ $^{14}C$ ]- la voluntari sănătoși, distribuția la nivelul eritrocitelor a fost de aproximativ 37%, iar legarea de proteinele plasmatiche a fost de 86%.

### Metabolizare

În plasma umană nu au fost detectați metaboliți majori ai empagliflozinului, iar metaboliții cei mai numeroși au fost trei glucuronoconjugați (2-, 3- și 6-O glucuronid). Expunerea sistemică a fiecărui metabolit a fost sub 10% din substanța totală legată de medicament. Studiile *in vitro* au sugerat că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronidarea prin uridină 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 și UGT1A9.

### Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că timpul de înjumătățire terminală aparent prin eliminare al empagliflozinului este de 12,4 ore, iar clearance-ul oral aparent este de 10,6 l/oră. Clearance-ul oral al empagliflozinului a prezentat variabilitate între subiecți și reziduale de 39,1% și, respectiv, de 35,8%. În cazul administrării dozei o dată pe zi, concentrațiile plasmatiche ale empagliflozinului la starea de echilibru au fost atinse până la a cincea doză. La starea de echilibru a

fost observată o acumulare de până la 22%, compatibilă cu timpul de înjumătățire, care corespunde valorii ASC plasmatică. După administrarea unei doze orale de empagliflozin marcat [ $^{14}\text{C}$ ] la voluntari sănătoși, aproximativ 96% din radioactivitatea legată de medicament a fost excretată prin fecale (41%) sau urină (54%). Cea mai mare parte a radioactivității legate de medicament și recuperate în materiile fecale a fost sub formă de medicament inițial nemodificat și aproximativ jumătate din radioactivitatea legată de medicament și excretată în urină a fost sub formă de medicament inițial nemodificat.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (RFG<sub>e</sub> <30 - <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) și la pacienții cu insuficiență renală gravă/boală renală în stadiu terminal (BRST), valoarea ASC a empagliflozinului a crescut cu aproximativ 18%, 20%, 66% și, respectiv, 48% comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică maxime ale empagliflozinului au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată și insuficiență renală gravă/BRST comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică maxime ale empagliflozinului au fost cu aproximativ 20% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară și severă comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Analiza farmacocinetică a populației a indicat o scădere a clearance-ului oral aparent al empagliflozinului pe măsura scăderii RFG<sub>e</sub>, ceea ce a dus la o creștere a expunerii la medicament.

##### *Insuficiență hepatică*

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă conform clasificării Child-Pugh, valoarea ASC a empagliflozinului a crescut cu aproximativ 23%, 47% și 75%, iar valoarea C<sub>max</sub> cu aproximativ 4%, 23% și, respectiv, 48% comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

##### *Indice de masă corporală*

Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației. În această analiză, s-a estimat că valoarea ASC este cu 5,82%, 10,4% și 17,3% mai mică la subiecții cu un IMC de 30, 35 și, respectiv, 45 kg/m<sup>2</sup>, comparativ cu subiecții cu un indice de masă corporală de 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Sex*

Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

##### *Rasă*

În cadrul analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că ASC este cu 13,5% mai mare la asiaticii cu un indice de masă corporală de 25 kg/m<sup>2</sup> comparativ cu non-asiaticii cu același indice de masă corporală.

##### *Vârșnici*

Vârșta nu a prezentat un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

##### *Copii și adolescenți*

Nu s-au efectuat studii de caracterizare a farmacocineticii empagliflozinului la copii și adolescenți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce.

În studiile privind toxicitatea pe termen lung la rozătoare și câini, semnele de toxicitate au fost observate la expuneri de cel puțin 10 ori mai mari decât doza clinică de empagliflozin. Majoritatea efectelor toxice au fost în concordanță cu proprietățile farmacologice secundare legate de eliminarea glucozei prin urină și dezechilibrele electrolitice, incluzând scăderea greutatei și adipozității corporale,

creșterea consumului de alimente, diaree, deshidratare, scăderea glicemiei și creșteri ale altor parametri serici care reflectă creșterea metabolismului proteic și a gluconeogenezei, modificări urinare precum poliurie și glicozurie și modificări microscopice, incluzând mineralizare la nivelul rinichilor și în unele țesuturi moi și vasculare. Dovezile microscopice ale exagerării efectelor farmacologice observate la nivel renal la unele specii au inclus dilatație tubulară și mineralizare tubulară și pelvină la valori de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la empagliflozin asociată cu doza de 25 mg.

Empagliflozin nu este genotoxic.

În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea, empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șobolan atunci când s-au administrat doze de până la 700 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 72 de ori mai mari decât expunerea ASC clinică maximă la empagliflozin. La șobolanii masculi s-au observat leziuni proliferative vasculare benigne legate de tratament (hemangioame) la nivelul ganglionului limfatic mezenteric la dozele maxime, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 26 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Au fost observate tumori ale celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor cu o incidență mai mare la șobolani la doze de 300 mg/kg/zi și peste, dar nu la doze de 100 mg/kg/zi, care corespund unor expuneri de aproximativ 18 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Ambele tumori sunt frecvente la șobolani, dar este puțin probabil să fie relevante la om.

Empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șoarece atunci când s-au administrat doze de până la 1000 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 62 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. La șoarecii masculi, empagliflozin a indus tumori renale la doze de 1000 mg/kg/zi, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 11 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Modalitatea de acțiune a acestor tumori este dependentă de predispoziția naturală a șoarecilor masculi pentru patologie renală și de o cale metabolică care nu este caracteristică pentru om. Tumorile renale la șoarecele mascul nu sunt considerate relevante la om.

La expuneri care depășeau în mod suficient expunerea la om după administrarea de doze terapeutice, empagliflozin nu a produs efecte adverse asupra fertilității sau a dezvoltării embrionare precoce. Empagliflozin administrat în timpul perioadei de organogeneză nu a fost teratogen. Numai la doze maternotoxice, empagliflozin a provocat totodată curbarea oaselor membrelor la șobolan și creșteri ale avorturilor spontane embriofetale la iepure.

În cadrul studiilor privind toxicitatea pre- și postnatală la șobolani, s-a observat un câștig ponderal redus al puilor la expuneri materne de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Aceste efecte nu au fost observate la expuneri sistemice egale cu expunerea clinică maximă la empagliflozin. Nu este clară relevanța acestor date la om.

În cadrul unui studiu privind toxicitatea juvenilă la șobolan, la administrarea empagliflozin din a 21-a până în a 90-a zi după naștere, o dilatație renală tubulară și pelvină de natură non-adversă, de intensitate minimă spre ușoară, a fost observată la șobolanii tineri numai la o doză de 100 mg/kg/zi, adică aproximativ de 11 ori doza clinică maximă de 25 mg. Aceste modificări nu au fost observate după 13 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hidroxiopropilceluloză

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Talc  
Macrogol (400)  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere perforate din PVC/aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate.  
Mărimi de ambalaj de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 și  
100 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

#### Jardiance 10 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 22 mai 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jardiance 10 mg comprimate filmate  
Empagliflozin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține empagliflozin 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 x 1 comprimate filmate  
10 x 1 comprimate filmate  
14 x 1 comprimate filmate  
28 x 1 comprimate filmate  
30 x 1 comprimate filmate  
60 x 1 comprimate filmate  
70 x 1 comprimate filmate  
90 x 1 comprimate filmate  
100 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jardiance 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blistere (perforate)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jardiance 10 mg comprimate  
Empagliflozin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jardiance 25 mg comprimate filmate  
Empagliflozin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține empagliflozin 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 x 1 comprimate filmate  
10 x 1 comprimate filmate  
14 x 1 comprimate filmate  
28 x 1 comprimate filmate  
30 x 1 comprimate filmate  
60 x 1 comprimate filmate  
70 x 1 comprimate filmate  
90 x 1 comprimate filmate  
100 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jardiance 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blistere (perforate)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jardiance 25 mg comprimate  
Empagliflozin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Jardiance 10 mg comprimate filmate Jardiance 25 mg comprimate filmate empagliflozin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Jardiance și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jardiance
3. Cum să luați Jardiance
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jardiance
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Jardiance și pentru ce se utilizează**

Jardiance conține substanța activă empagliflozin, care acționează prin blocarea unei proteine din rinichi numite co-transportorul 2 de sodiu-glucoză (SGLT2). SGLT2 previne excreția glucozei prin urină, absorbind glucoza în circulația sanguină pe măsură ce sângele este filtrat în rinichi. Prin blocarea acestei proteine, medicamentul provoacă excreția glucozei (zahărului din sânge), sodiului (sării) și apei prin urină. Valorile zahărului din sânge, care sunt prea mari din cauza diabetului zaharat de tip 2, sunt, prin urmare, diminuate.

- Jardiance este utilizat pentru tratamentul diabetului de tip 2 la pacienți adulți (cu vârsta de minim 18 ani) care nu pot fi controlați numai prin dietă și exercițiu fizic.
- Jardiance poate fi utilizat fără alte medicamente la pacienți cărora nu li se poate administra metformină (un alt medicament antidiabetic).
- De asemenea, Jardiance poate fi utilizat împreună cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Acestea pot fi medicamente administrate pe cale orală sau prin injecție, de exemplu insulina.

Este important să continuați să urmați planul privind dieta și exercițiul fizic care v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră, farmacist sau asistenta medicală.

#### **Ce este diabetul zaharat de tip 2?**

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune care apare atât ca urmare a genelor proprii, cât și a stilului de viață. Dacă aveți diabet zaharat de tip 2, pancreasul dumneavoastră nu produce suficientă insulină pentru a controla nivelul glucozei din sânge, iar organismul dumneavoastră nu este capabil să utilizeze insulina proprie în mod eficace. Acest lucru duce la valori crescute ale glucozei în sânge, ceea ce poate

provoca probleme medicale, cum sunt bolile de inimă, bolile de rinichi, orbire și circulație slabă la nivelul membrelor.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jardiance

### Nu luați Jardiance:

- dacă sunteți alergic la empagliflozin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- cu privire la ce puteți face pentru a preveni deshidratarea.
- dacă aveți „diabet zaharat de tip 1”. Acest tip de diabet zaharat debutează de obicei în tinerețe, iar organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină.
- dacă aveți pierdere rapidă în greutate, senzație de rău sau stare de rău, durere de stomac, sete excesivă, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuită, miros dulceag al respirației, senzație de gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital. Aceste simptome ar putea fi un semn de „cetoacidoză diabetică” – o problemă care poate apărea ca urmare a diabetului, din cauza valorilor crescute ale „corpilor cetonic” în urină sau sânge, determinate prin analize. Riscul de apariție a cetoacidozei diabetice poate fi crescut în cazul repausului alimentar prelungit, consumului excesiv de alcool, deshidratării, reducerilor bruște ale dozei de insulină sau al unui necesar mai mare de insulină pe fondul unei intervenții chirurgicale majore sau boli grave.
- dacă aveți probleme grave de rinichi – este posibil ca medicul să vă ceară să luați un alt medicament.
- dacă aveți vârsta de 75 ani sau peste, deoarece eliminarea urinei ca urmare a administrării medicamentului poate afecta echilibrul hidric din organismul dumneavoastră și poate crește riscul de deshidratare. Semnele posibile sunt prezentate la pct. 4, „Reacții adverse posibile”, sub „deshidratare”.
- dacă aveți vârsta de 85 ani sau peste, nu trebuie să începeți să luați Jardiance.
- dacă vă simțiți rău, aveți diaree sau febră sau nu puteți să mâncați sau să beți. Aceste afecțiuni vă pot provoca deshidratare. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Jardiance până când vă reveniți, pentru a opri pierderile prea mari de lichide din organism.
- dacă aveți o infecție gravă la nivelul rinichilor sau al căilor urinare, însoțită de febră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Jardiance până când vă reveniți.

### Îngrijirea picioarelor

La fel ca în cazul tuturor pacienților cu diabet zaharat, este important să vă verificați picioarele cu regularitate și să respectați orice alte sfaturi referitoare la îngrijirea picioarelor pe care vi le oferă personalul medical.

### Glucoza urinară

Din cauza modului în care acționează acest medicament, veți avea zahăr în urină atunci când vi se efectuează analize în timp ce luați acest medicament.

### Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Jardiance la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu au fost efectuate studii la acești pacienți.

### Jardiance împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați un medicament utilizat pentru eliminarea apei din organism (diuretic). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Jardiance. Semnele posibile ale pierderilor mari de lichide din organism sunt prezentate la pct. 4, „Reacții adverse posibile”.
- dacă luați alte medicamente care scad cantitatea de zahăr din sânge, cum este insulina sau un medicament de tipul „sulfonilureelor”. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să scădeți doza acestor medicamente, pentru a preveni o scădere prea mare a valorilor zahărului din sânge (hipoglicemie).

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu utilizați Jardiance dacă sunteți gravidă. Nu se cunoaște dacă Jardiance este dăunător pentru făt. Nu utilizați Jardiance dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă Jardiance se excretă în laptele uman.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Jardiance are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamentele numite sulfoniluree sau cu insulină poate provoca o scădere prea accentuată a valorilor zahărului din sânge (hipoglicemie), ceea ce poate provoca simptome precum tremurături, transpirații și modificări de vedere, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau instrumente dacă vă simțiți amețit în timp ce luați Jardiance.

### **Jardiance conține lactoză**

Jardiance conține lactoză (zahărul din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de zaharuri, contactați-vă medicul înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Jardiance**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Ce cantitate trebuie administrată**

- Doza inițială de Jardiance este de un comprimat de 10 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vă mărească doza la 25 mg o dată pe zi.
- Este posibil ca medicul să limiteze doza dumneavoastră la 10 mg o dată pe zi, dacă aveți probleme cu rinichii.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie concentrația corectă pentru dumneavoastră. Nu modificați doza decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să faceți acest lucru.

### **Administrarea acestui medicament**

- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă.
- Puteți să luați comprimatul cu sau fără alimente.
- Puteți să luați comprimatul în orice moment al zilei. Cu toate acestea, încercați să îl luați la aceeași oră în fiecare zi. Acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să îl luați.

Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Jardiance împreună cu un alt medicament antidiabetic. Amintiți-vă să luați toate medicamentele așa cum au fost prescrise de medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate privind starea dumneavoastră de sănătate.

Dieta și exercițiul fizic pot ajuta organismul dumneavoastră să utilizeze zahărul din sânge mai bine. În timp ce luați Jardiance, este important să respectați dieta și programul de exerciții fizice recomandate de către medicul dumneavoastră.

### **Dacă luați mai mult Jardiance decât trebuie**

Dacă luați mai mult Jardiance decât trebuie, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.

### **Dacă uitați să luați Jardiance**

Ceea ce trebuie făcut în cazul în care uitați să luați un comprimat depinde de timpul rămas până la următoarea doză.

- Dacă sunt cel puțin 12 ore până la următoarea doză, luați Jardiance imediat ce vă aduceți aminte. În continuare luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, nu mai luați doza uitată. În continuare luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de Jardiance pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Jardiance**

Nu încetați să luați Jardiance înainte de a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră. Concentrațiile de zahăr din sângele dumneavoastră pot să crească dacă încetați să luați Jardiance.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital:**

### **Cetoacidoză diabetică, observată cu frecvență rară (poate afecta până la 1 din 1000 persoane)**

Acestea sunt semne de cetoacidoză diabetică (vezi și punctul 2, „Atenționări și precauții”):

- valori crescute ale „corpilor cetonicici” în urină sau sânge
- pierdere rapidă în greutate
- senzație de rău sau stare de rău
- durere de stomac
- sete excesivă
- respirație rapidă și profundă
- confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuită
- miros dulceag al respirației, senzație de gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației.

Acestea pot apărea indiferent de valorile glicemiei. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă temporar sau permanent tratamentul cu Jardiance.

**Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați următoarele reacții adverse:**

### **Valori scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie), observate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

Dacă luați Jardiance împreună cu un alt medicament care poate provoca scăderea zahărului din sânge, precum o sulfoniluree sau insulină, riscul de a avea valori scăzute ale zahărului în sânge este mai mare. Semnele valorilor scăzute ale zahărului în sânge pot include:

- tremurături, transpirație, senzație de neliniște intensă sau confuzie, bătăi ale inimii rapide
- senzație de foame intensă, durere de cap

Medicul dumneavoastră vă va spune care este tratamentul pentru valorile scăzute de zahăr în sânge și ce trebuie să faceți dacă prezentați oricare dintre semnele de mai sus. Dacă aveți simptome de scădere a zahărului din sânge, luați comprimate de glucoză, o gustare cu un conținut crescut de zahăr sau beți suc de fructe. Dacă este posibil, măsurați-vă valorile zahărului din sânge și odihniți-vă.

### **Infecții ale căilor urinare, observate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

Semnele infecțiilor căilor urinare sunt:

- senzație de arsură la urinare
- urină cu aspect tulbure
- durere în pelvis sau la mijlocul spatelui (atunci când sunt infectați rinichii)

Urgența de a urina sau urinarea mai frecventă se poate datora mecanismului de acțiune al Jardiance, dar acestea pot fi și semne de infecție a căilor urinare. Dacă observați o intensificare a acestor simptome, trebuie, de asemenea, să vă adresați medicului dumneavoastră.

### **Deshidratare, observată mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 persoane)**

Semnele de deshidratare nu sunt specifice, dar pot include:

- senzație de sete neobișnuită
- senzație de vertij sau amețeli atunci când vă ridicați în picioare
- leșin sau pierdere a cunoștinței

### **Alte reacții adverse în timpul administrării Jardiance:**

Frecvente

- infecții genitale cu levuri (candida)
- urinare mai frecventă decât de obicei sau nevoia de a urina mai frecvent
- mâncărime
- sete
- analizele de sânge pot indica modificări legate de valorile grăsimilor din sângele dumneavoastră (colesterol)

Mai puțin frecvente

- senzație de tensiune sau durere la golirea vezicii urinare
- analizele de sânge pot indica modificări legate de funcția rinichiului (creatinină sau uree)
- analizele de sânge pot indica modificări legate de creșteri ale cantității de globule roșii din sângele dumneavoastră (hematocrit)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)\*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Jardiance**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de intervenție neautorizată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Jardiance**

- Substanța activă este empagliflozin.
- Fiecare comprimat conține empagliflozin 10 mg sau 25 mg.
  
- Celelalte componente sunt:
  - nucleul comprimatului: lactoză monohidrat (vezi sfârșitul pct. 2 la „Jardiance conține lactoză“), celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu
  - film: hipromeloză, dioxid de titan (E171), talc, macrogol (400), oxid galben de fer (E172)

### **Cum arată Jardiance și conținutul ambalajului**

Jardiance 10 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate rotunde, de culoare galben deschis, biconvexe și cu margini teșite. Acestea sunt inscripționate cu „S10” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte. Comprimatele au diametrul de 9,1 mm.

Jardiance 25 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate ovale, de culoare galben deschis și biconvexe. Acestea sunt inscripționate cu „S25” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte. Comprimatul are lungimea de 11,1 mm și lățimea de 5,6 mm.

Comprimatele de Jardiance sunt disponibile în blistere din PVC/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate. Mărimile ambalajelor sunt 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



**ANEXA IV**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) se utilizează în asociere cu regim alimentar și exercițiu fizic la pacienții cu diabet de tip 2, în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antidiabetice.

În martie 2016, EMA a fost informată de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a canagliflozinului cu privire la o creștere de până la de 2 ori a amputărilor membrelor inferioare la pacienții tratați cu canagliflozin față de cei tratați cu placebo în studiul CANVAS privind evenimentele cardiovasculare (CV), aflat în derulare și sponsorizat de DAPP. În plus, o analiză a studiului CANVAS-R privind afecțiunile renale, aflat în derulare, care cuprinde o populație asemănătoare cu cea din studiul CANVAS, a demonstrat un dezechilibru numeric în ceea ce privește evenimentele soldate cu amputare.

În urma informațiilor primite de EMA, Comitetul independent de monitorizare a datelor (IDMC) pentru studiile CANVAS și CANVAS-R, care are acces la toate datele decodificate privind efectele CV și siguranța, a recomandat continuarea studiului, luarea de măsuri pentru reducerea la minimum a riscului potențial și informarea corespunzătoare a participanților cu privire la acest risc.

La 15 aprilie 2016, Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004; s-a solicitat ca PRAC să evalueze impactul raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin canagliflozin, să evalueze dacă aceasta este o problemă a clasei de medicamente și să emită o recomandare până la 31 martie 2017 prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate și dacă sunt necesare măsuri provizorii pentru a se garanta utilizarea sigură și eficace a acestor medicamente.

La 2 mai 2016 a fost difuzată o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a-i informa pe aceștia că, într-un studiu clinic cu canagliflozin, s-a observat o dublare a incidenței amputării membrelor inferioare (în special a degetului mare de la picior); în plus, a fost evidențiată necesitatea informării pacienților cu privire la importanța îngrijirii preventive regulate a piciorului. De asemenea, comunicarea a solicitat profesioniștilor din domeniul sănătății să aibă în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care prezintă evenimente premergătoare amputării.

În plus, PRAC a considerat că efectul de clasă nu poate fi exclus, întrucât toți inhibitorii SGLT2 au același mecanism de acțiune, deoarece mecanismul potențial care duce la o creștere a riscului de amputare nu este cunoscut și pentru că, pentru moment, nu a putut fi identificată o cauză subiacentă specifică doar medicamentelor care conțin canagliflozin. În consecință, la 6 iulie 2016, CE a solicitat extinderea procedurii curente pentru a include toate medicamentele autorizate din clasa inhibitorilor SGLT2.

## Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

După analizarea tuturor datelor disponibile, PRAC a considerat că numărul în creștere al informațiilor privind amputările din studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă o creștere a riscului de amputare pentru canagliflozin; este puțin probabil ca diferențele observate între canagliflozin și placebo în privința riscului de amputare să fie întâmplătoare. De asemenea, PRAC a considerat că datele privind evenimentele soldate cu amputare obținute din studiile clinice și din supravegherea postautorizare a medicamentelor care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca cele pentru medicamentele care conțin canagliflozin, fie au existat anumite limitări în colectarea datelor.

Totodată, PRAC a considerat că în prezent nu se poate identifica o cauză subiacentă pentru dezechilibrele observate în riscul de amputare, care să poată fi atribuită în mod specific medicamentelor care conțin canagliflozin, dar nu și celorlalte medicamente din clasă. Toate produsele clasei au același mod de acțiune și nu există niciun mecanism subiacent confirmat care să fie specific canagliflozinului. Prin urmare, deocamdată nu este clar mecanismul de acțiune care ar permite să se înțeleagă care sunt pacienții expuși riscului.

PRAC a reținut că până acum creșterea riscului de amputare a devenit evidentă numai în asociere cu canagliflozinul, însă este încă în derulare un studiu amplu privind efectele cardiovasculare (DECLARE) pentru dapagliflozin, iar evenimentele soldate cu amputare nu au fost înregistrate în mod sistematic în studiul amplu, deja finalizat, privind efectele cardiovasculare ale empagliflozinului (EMPA-REG). De aceea, în prezent nu este posibil să se stabilească dacă riscul mai mare de amputare este sau nu un efect de clasă.

Prin urmare, după analizarea tuturor datelor prezentate și ținând cont de cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele menționate mai sus rămâne pozitiv, dar a considerat că se justifică modificarea informațiilor referitoare la produs pentru toți inhibitorii SGLT2 autorizați, prin adăugarea informațiilor privind riscul de amputare a membrelor inferioare, precum și reflectarea în PMR a activităților suplimentare de farmacovigilență. Finalizarea studiilor CANVAS și CANVAS-R și a studiilor CREDENCE și DECLARE este planificată pentru 2017 și, respectiv, 2020. Analiza finală a acestor studii, după decodificare, va oferi informații suplimentare privind raportul beneficiu-risc pentru inhibitorii SGLT2, în special privind riscul de amputări ale membrelor inferioare.

### **Motivele recomandării PRAC**

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pentru medicamentele enumerate în anexa A;
- PRAC a evaluat toate datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în legătură cu riscul de amputare a membrelor inferioare la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) pentru diabetul zaharat de tip 2;
- PRAC a considerat că datele privind amputarea disponibile din studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă că tratamentul cu canagliflozin poate contribui la o creștere a riscului de amputare a membrului inferior, în special a degetului mare;
- de asemenea, PRAC a considerat că mecanismul de acțiune încă nu este clar pentru a permite să se înțeleagă care pacienți sunt expuși riscului;
- PRAC a considerat că în prezent nu se poate identifica o cauză subiacentă pentru dezechilibrele observate în privința riscului de amputare, care să poată fi atribuită în mod specific medicamentelor care conțin canagliflozin, dar nu și celorlalte medicamente din clasă;
- PRAC a reținut că datele privind evenimentele soldate cu amputare obținute din studiile clinice și din supravegherea postautorizare a medicamentelor care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca cele pentru medicamentele care conțin canagliflozin, fie au existat anumite limitări în colectarea datelor cu privire la aceste evenimente;
- prin urmare, PRAC a considerat că riscul poate reprezenta un posibil efect de clasă;
- întrucât în afara factorilor de risc generali privind amputarea nu au putut fi identificați factori de risc specifici care să aibă potențialul de a contribui la evenimente, PRAC a recomandat ca pacienților să li se recomande îngrijirea preventivă regulată a piciorului și menținerea unei hidratări corespunzătoare, ca recomandare de ordin general pentru prevenirea amputării;
- prin urmare, PRAC a considerat că riscul de amputare a membrului inferior trebuie inclus în informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele enumerate în anexa A, împreună cu o avertizare care să evidențieze pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți importanța îngrijirii preventive regulate a piciorului. Avertizarea pentru canagliflozin include și informația că trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă evenimente premergătoare amputării. Pentru canagliflozin, amputările membrelor inferioare (în special ale degetului mare de la picior) au fost incluse în informațiile referitoare la produs, ca reacție adversă la medicament;
- de asemenea, PRAC a considerat că trebuie colectate informații suplimentare privind evenimentele soldate cu amputare, prin intermediul unor foi de observație pentru studiile clinice, al unor chestionare de urmărire a cazurilor postautorizare, prin utilizarea listelor de termeni frecvenți preferați de MedDRA pentru evenimentele premergătoare amputării și prin meta-analize corespunzătoare ale studiilor ample, inclusiv ale studiilor privind efectele cardiovasculare. Toate PMR-urile trebuie actualizate în consecință, prin intermediul unei modificări corespunzătoare, care trebuie prezentată nu mai târziu de o lună de la decizia Comisiei Europene.

În consecință, PRAC a concluzionat că rămâne favorabil raportul beneficiu-risc pentru medicamentele identificate în anexa A, care conțin inhibitori SGLT2, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la produs și a reflectării în PMR a activităților suplimentare de farmacovigilență.

Prin urmare, PRAC a recomandat ca fiind justificată modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate mai sus, la care se face referire în anexa A și pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt prezentate în anexa III la recomandarea PRAC.

#### **Avizul CHMP**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

#### ***Concluzie generală***

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy.