

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg empagliflozina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje laktozo monohidrat v količini, ki ustreza 154,3 mg brezvodne laktoze.

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 25 mg empagliflozina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje laktozo monohidrat v količini, ki ustreza 107,4 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete

Okrogla, svetlorumena, bikonveksna filmsko obložena tableta s poševnim robom z oznako »S10« na eni strani in logotipom Boehringer Ingelheim na drugi strani (premer tablete: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

Ovalna, svetlorumena, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako »S25« na eni strani in logotipom Boehringer Ingelheim na drugi strani (dolžina tablete: 11,1 mm, širina tablete: 5,6 mm).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti:

- za samostojno zdravljenje, kadar metformin ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

Za rezultate študij glede kombiniranega zdravljenja, učinka na urejenost glikemije in kardiovaskularne dogodke ter proučevano populacijo, glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan kot samostojno zdravljenje in kot dodatno kombinirano zdravljenje z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Pri bolnikih, ki prenašajo empagliflozin 10 mg enkrat na dan, z  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  in pri katerih je potrebna boljša urejenost glikemije, lahko odmerek povečamo na 25 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 25 mg (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Če se empagliflozin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda potrebno zmanjšati odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

Zaradi mehanizma delovanja je učinkovitost empagliflozina na vrednost glikiranega hemoglobina odvisna od delovanja ledvic.

Pri bolnikih z  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ali  $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$  prilagoditev odmerka ni potrebna.

Empagliflozina se ne sme uvesti pri bolnikih z  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ali  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ . Pri bolnikih, ki empagliflozin prenašajo in pri katerih  $eGFR$  trajno pade pod  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ali  $CrCl$  pod  $60 \text{ ml/min}$ , je treba odmerek empagliflozina prilagoditi na 10 mg enkrat na dan ali ta odmerek ohraniti. Empagliflozin je treba ukiniti pri bolnikih, pri katerih je  $eGFR$  stalno pod  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ali  $CrCl$  stalno pod  $45 \text{ ml/min}$  (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1, in 5.2).

Empagliflozina se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično boleznijo v končni fazi ali pri bolnikih na dializi, saj se ne pričakuje, da bi bil pri teh bolnikih učinkovit (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Jetrna okvara*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebna. Izpostavljenost empagliflozinu je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro povečana. Terapevtske izkušnje pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so omejene, zato se uporabe pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Pri bolnikih, starih 75 let in več, je treba upoštevati večje tveganje za zmanjšanje volumna (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zaradi omejenih terapevtskih izkušenj pri bolnikih, starih 85 let in več, se uvedba zdravljenja z empagliflozinom ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost empagliflozina pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje; pogoltnejo se cele z vodo. Če bolnik odmerek izpusti, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. V istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Splošno

Zdravila Jardiance ne smejo uporabljati bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, prav tako z njim ne smemo zdraviti diabetične ketoacidoze.

##### Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, vključno z empagliflozinom poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenjsko ogrožujočimi. V številnih primerih je bila klinična slika atipična, s samo zmerno zvišanimi vrednostmi glukoze v krvi, ki so bile pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je pri večjih odmerkih empagliflozina verjetnost za pojav DKA povečana.

Na možnost diabetične ketoacidoze je treba pomisliti, če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so slabost, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, oteženo dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost. Ob pojavu teh simptomov je potrebno nemudoma preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na raven glukoze v krvi.

Pri bolnikih s sumom ali diagnozo DKA je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z empagliflozinom.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni. V obeh primerih je mogoče zdravljenje z empagliflozinom nadaljevati, ko se stanje bolnika stabilizira.

Pred uvedbo empagliflozina je treba oceniti dejavnike v bolnikovi anamnezi, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki z morebitnim povečanim tveganjem za pojav DKA so tisti z nizko funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in nizko vrednostjo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali pri bolnikih s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki povzročajo omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanem odmerku insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali zlorabe alkohola. Zaviralce SGLT2 je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila diabetična ketoacidoza, ponovna uvedba zaviralca SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost empagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili dokazani, zato empagliflozina ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Omejeni podatki iz kliničnih preizkušanj nakazujejo, da se DKA pojavlja pogosto, če bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 zdravimo z zaviralci SGLT2.

##### Ledvična okvara

Zdravila Jardiance se ne sme uvesti pri bolnikih z eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali CrCl < 60 ml/min. Pri bolnikih, ki empagliflozin prenašajo in pri katerih eGFR trajno pade pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali CrCl pod 60 ml/min, je treba odmerek empagliflozina prilagoditi na 10 mg enkrat na dan ali ta odmerek ohraniti. Empagliflozin je treba ukiniti pri bolnikih, pri katerih eGFR trajno pade pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali pri katerih CrCl trajno pade pod 45 ml/min. Empagliflozina se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično boleznijo v končni fazi ali pri bolnikih na dializi, saj se ne pričakuje, da bi bil pri teh bolnikih učinkovit (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

##### Spremljanje delovanja ledvic

Zaradi mehanizma delovanja je učinkovitost empagliflozina na vrednost glikiranega hemoglobina odvisna od delovanja ledvic. Zato se priporoča spremljanje delovanja ledvic kot sledi:

- Pred uvedbo empagliflozina in nato redno med zdravljenjem, tj. vsaj enkrat letno (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).
- Pred uvedbo katerega koli sočasnega zdravila, ki lahko negativno vpliva na delovanje ledvic.

#### Poškodba jeter

V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom so poročali o primerih poškodb jeter. Vzročnega razmerja med empagliflozom in poškodbami jeter niso ugotovili.

#### Zvišan hematokrit

Pri zdravljenju z empagliflozinom so opazili zvišanje hematokrita (glejte poglavje 4.8).

#### Starejši

Učinek empagliflozina na izločanje glukoze v seču je povezan z osmotsko diurezo, kar lahko vpliva na stanje hidracije. Pri bolnikih, starih 75 let in več, obstaja povečano tveganje za zmanjšanje volumna. V primerjavi s placebom je imelo večje število teh bolnikov, zdravljenih z empagliflozinom, neželene učinke, povezane z zmanjšanjem volumna (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pri teh bolnikih posebno pozornost nameniti vnosu tekočin v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. diuretiki, zaviralci ACE). Terapevtske izkušnje pri bolnikih, starih 85 let in več, so omejene. Uvedba zdravljenja z empagliflozinom se pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

#### Tveganje za zmanjšanje volumna

Na podlagi načina delovanja zaviralcev SGLT2 lahko osmotska diureza, ki spremlja terapevtsko glukozurijo, povzroči manjše znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1). Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, kot so bolniki z znano boleznijo srca in ožilja, bolniki, ki se zdravijo z antihipertenzivi s hipotenzijo v anamnezi ali bolniki, stari 75 let ali več, pri katerih lahko predstavlja znižanje krvnega tlaka, ki ga povzroči empagliflozin, tveganje.

V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine (npr. bolezen prebavil), se pri bolnikih, ki dobivajo empagliflozin, priporoča skrbno spremljanje stanja volumna (npr. zdravniški pregledi, merjenje krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s hematokritom) in elektrolitov. Presoditi je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z empagliflozinom do ponovne vzpostavitve tekočinskega ravnovesja.

#### Okužbe sečil

Pri s placebom nadzorovanih, dvojno slepih preskušanjih ki so trajala 18 do 24 tednov, je bila celokupna pogostnost okužb sečil, o kateri so poročali kot o neželenem učinku, podobna pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 25 mg in placebom in višja pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 10 mg (glejte poglavje 4.8). Zapletene okužbe sečil (vključno z resnimi okužbami sečil, pielonefritisom ali urosepso) so se pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, pojavile s podobno pogostnostjo kot pri placebo. Vendar pa je treba pri bolnikih z zapleteno okužbo sečil razmisliti o začasni prekinitvi empagliflozina.

#### Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, ki še potekajo, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jih podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

#### Srčno popuščanje

Izkušnje z razredom I-II po funkcijski razvrstitvi Newyorškega združenja za srce (NYHA, *New York Heart Association*) so omejene, izkušenj iz kliničnih študij z empagliflozinom z razredom III-IV po NYHA pa ni. V študiji EMPA-REG OUTCOME so pri 10,1 % bolnikov poročali o srčnem popuščanju na začetku študije. Znižanje srčno-žilne umrljivosti pri teh bolnikih je bilo skladno s celotno raziskovano populacijo.

### Laboratorijska ocena seča

Zaradi mehanizma delovanja bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki uporabljajo Jardiance, pozitivni.

### Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamične interakcije

#### Diuretiki

Empagliflozin lahko okrepi diuretični učinek tiazida in diuretikov Henlejeve zanke in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

#### Insulin in sekretagogi insulina

Insulin in sekretagogi insulina, kot so sulfonilsečnine, lahko povečajo tveganje za hipoglikemijo. Zato bo morda potreben manjši odmerek insulina ali sekretagoga insulina za zmanjšanje tveganja hipoglikemije, če se uporablja v kombinaciji z empagliflozinom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Farmakokinetične interakcije

#### Učinki drugih zdravil na empagliflozin

Podatki *in vitro* kažejo, da je glavna presnovna pot empagliflozina pri ljudeh glukuronidacija z uridinom 5'-difosfo-glukuronoziltransferazami UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 in UGT2B7.

Empagliflozin je substrat humanih prenašalcev privzema OAT3, OATP1B1 in OATP1B3, ne pa tudi OAT1 in OCT2. Empagliflozin je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Pri sočasnem dajanju empagliflozina in probenecida, zaviralca encima UGT in prenašalca organskih anionov 3 (OAT3), se je največja koncentracija empagliflozina v plazmi ( $C_{max}$ ) povečala za 26 %, področje pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC, *area under the concentration time curve*) pa za 53 %. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Učinka indukcije UGT na empagliflozin niso preučili. Sočasni uporabi z znanimi induktorji encimov UGT se je treba izogniti zaradi možnega tveganja za zmanjšano učinkovitost.

Študija medsebojnega delovanja z gemfibrozilom, ki je *in vitro* zaviralec OAT3 in prenašalcev OATP1B1/1B3, je pokazala, da se je po sočasni uporabi  $C_{max}$  empagliflozina povečal za 15 %, AUC pa za 59 %. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Zaviranje prenašalcev OATP1B1/1B3 zaradi sočasne uporabe rifampicina je povzročilo 75 % povečanje  $C_{max}$  in 35 % povečanje AUC empagliflozina. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Izpostavljenost empagliflozinu je bila pri sočasnem dajanju verapamila, zaviralca P-gp, podobna kot brez njega, kar kaže, da zaviranje P-gp nima klinično pomembnega učinka na empagliflozin.

Študije medsebojnega delovanja kažejo, da sočasna uporaba metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamila, ramiprila, simvastatina, torazemida in hidroklorotiazida ni vplivala na farmakokinetiko empagliflozina.

### Učinki empagliflozina na druga zdravila

Na podlagi študij *in vitro* empagliflozin ne zavira, deaktivira ali inducira izooblik CYP450. Empagliflozin ne zavira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ali UGT2B7. Zato medsebojno delovanje, pri katerem sodelujejo glavne izooblike CYP450 in UGT, med empagliflozinom in sočasno uporabljenimi substrati teh encimov, ni verjetno.

Empagliflozin v terapevtskih odmerkih ne zavira P-gp. Na podlagi študij *in vitro* ni verjetno, da bi empagliflozin povzročil medsebojno delovanje z zdravili, ki so substrati P-gp. Sočasno dajanje digoksina, substrata P-gp, z empagliflozinom je povzročila 6-odstotno povečanje AUC in 14-odstotno povečanje  $C_{max}$  digoksina. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Empagliflozin *in vitro* ne zavira humanih prenašalcev privzema, kot so OAT3, OATP1B1 in OATP1B3 v klinično pomembnih plazemskih koncentracijah, zato medsebojno delovanje zdravila s substrati teh prenašalcev privzema ni verjetno.

Študije medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih kažejo, da empagliflozin nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretikov in peroralnih kontraceptivov.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi empagliflozina pri nosečnicah ni. Študije na živalih kažejo, da empagliflozin v pozni dobi gestacije v zelo omejenem obsegu prehaja preko posteljice, vendar ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razvoj zarodka. Vendar pa študije na živalih kažejo neželene učinke na razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Jardiance.

### Dojenje

Podatkov o izločanju empagliflozina v mleko pri ljudeh ni. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje empagliflozina v mleko. Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Zdravila Jardiance se med dojenjem ne sme uporabljati.

### Plodnost

Z zdravilom Jardiance niso izvedli študij o učinku na plodnost pri človeku. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Jardiance ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba svetovati, naj s preventivnimi ukrepi preprečijo hipoglikemijo med vožnjo in upravljanjem strojev, zlasti pri uporabi zdravila Jardiance v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali insulinom.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

V klinične študije za ocenitev varnosti empagliflozina je bilo vključenih skupaj 15.582 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, od katerih je 10.004 bolnikov prejelo empagliflozin samostojno ali v kombinaciji z metforminom, sulfonilsečnino, pioglitazonom, zaviralci DPP-4 ali insulinom.

V 6 s placebom nadzorovanih preskušanjih, ki so trajala 18 do 24 tednov, je bilo vključenih 3.534 bolnikov, od katerih jih je 1.183 prejelo placebo, 2.351 pa empagliflozin. Celokupna pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, je bila podobna kot pri

placebu. Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila hipoglikemija pri sočasni uporabi s sulfonilsečnino ali insulinom (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

#### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in navedeni po priporočenih izrazih MedDRA, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so v s placebom nadzorovanih študijah prejeli empagliflozin, so predstavljeni v spodnji preglednici (preglednica 1).

Neželeni učinki so navedeni po absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil <sup>a</sup> okužbe sečil <sup>a</sup>		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija (pri uporabi s sulfonilsečnino ali insulinom) <sup>a</sup>	žeja		diabetična ketoacidoza <sup>*, b</sup>
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus (generaliziran)		
<i>Žilne bolezni</i>			zmanjšanje volumna <sup>a</sup>	
<i>Bolezni sečil</i>		pogostejše uriniranje <sup>a</sup>	disurija	
<i>Preiskave</i>		zvišana raven lipidov <sup>c</sup>	zvišana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerulne filtracije <sup>a</sup> zvišan hematokrit <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> za dodatne informacije glejte spodnja podpoglavja

<sup>b</sup> izhaja iz izkušenj v obdobju trženja

<sup>c</sup> Povprečno zvišanje vrednosti od izhodiščne za zdravljenje z empagliflozinom 10 mg in 25 mg v primerjavi s placebom je bilo 4,9 % in 5,7 % v primerjavi z 3,5 % za celokupni holesterol; 3,3 % in 3,6 % v primerjavi z 0,4 % za holesterol HDL; 9,5 % in 10,0 % v primerjavi z 7,5 % za holesterol LDL; 9,2% in 9,9 % v primerjavi z 10,5 % za trigliceride.

<sup>d</sup> Povprečno zvišanje hematokrita od izhodiščne vrednosti je bilo 3,4 % in 3,6 % za zdravljenje z empagliflozinom 10 mg oz. 25 mg v primerjavi z 0,1 % za placebo. Po 30-dnevnem obdobju spremljanja po prenehanju zdravljenja so se v študiji EMPA-REG Outcome vrednosti hematokrita ponovno približale izhodiščnim.

\* glejte poglavje 4.4



## Opis izbranih neželenih učinkov

### Hipoglikemija

Pogostnost hipoglikemije je bila odvisna od terapije v ozadju v zadevnih študijah in je bila podobna za empagliflozin in placebo kot samostojno zdravljenje, kot dodatno zdravljenje z metforminom, kot dodatno zdravljenje s pioglitazonom z metforminom ali brez njega, kot dodatno zdravljenje z linagliptinom in metforminom in kot dodatek k standardnemu zdravljenju in za zdravljenje s kombinacijo empagliflozina z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z empagliflozinom in metforminom kot posameznima komponentama. Večjo pogostnost so opazili pri uporabi kot dodatno zdravljenje z metforminom in sulfonilsečnino (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), kot dodatno zdravljenje k bazalnemu insulinu z metforminom ali brez njega ali s sulfonilsečnino ali brez nje (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % v prvih 18 tednih zdravljenja, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi; empagliflozin 10 mg in 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % v 78-tedenskem preskušanju) in dodatno zdravljenje k večkratnim dnevnim odmerkom insulina (MDI) z metforminom ali brez njega (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % v prvih 18 tednih, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % v 52-tedenskem preskušanju).

### *Huda hipoglikemija (dogodki, zaradi katerih je potrebno posredovanje)*

Povečanja pojava hude hipoglikemije niso opazili z empagliflozinom v primerjavi s placebom kot samostojno zdravljenje, kot dodatno zdravljenje z metforminom, kot dodatno zdravljenje z metforminom in sulfonilsečnino, kot dodatno zdravljenje s pioglitazonom z metforminom ali brez njega, dodatno zdravljenje z linagliptinom in metforminom, kot dodatek k standardnemu zdravljenju in za zdravljenje s kombinacijo empagliflozina z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z empagliflozinom in metforminom kot posameznima komponentama. Večjo pogostnost so opazili pri uporabi kot dodatno zdravljenje k bazalnemu insulinu z metforminom ali brez njega ali s sulfonilsečnino ali brez nje (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % v prvih 18 tednih zdravljenja, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % v 78-tedenskem preskušanju) in dodatno zdravljenje k večkratnim dnevnim odmerkom insulina (MDI) z metforminom ali brez njega (empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % v prvih 18 tednih, ko insulina ni bilo mogoče prilagoditi in v 52-tedenskem preskušanju).

### Vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil

V primerjavi s placebom (1,0 %) so o nožnični kandidozi, vulvovaginitisu, balanitisu in drugih okužbah spolovil pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %). O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah, zdravljenih z empagliflozinom v primerjavi s placebom, razlika v pogostnosti pa je bila manj izrazita pri moških. Okužbe spolovil so bile blage do zmerne.

### Pogostejše uriniranje

V primerjavi s placebom (1,4 %) so pogostejše uriniranje (vključno s predhodno opredeljenimi pojmi polakiurija, poliurija in nokturija) z večjo pogostnostjo opazili pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %). Pogostejše uriniranje je bilo večinoma blago ali zmerno. Pogostnost, s katero so poročali o nokturiji, je bila podobna za placebo in za empagliflozin (< 1 %).

### Okužbe sečil

Celokupna pogostnost okužb sečil, o kateri so poročali kot o neželenem učinku, je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 25 mg in s placebom (7,0 % in 7,2 %), za empagliflozin 10 mg pa je bila višja (8,8 %). Podobno kot pri placebo so o okužbah sečil pogosteje poročali pri empagliflozinu pri bolnikih s kroničnimi ali ponavljajočimi okužbami sečil v anamnezi. Okužbe sečil so bile po jakosti (blaga, zmerna, huda) pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom in placebo, podobne. O okužbah sečil so pogosteje poročali pri ženskah, zdravljenih z empagliflozinom, v primerjavi s placebo; pri moških ni bilo razlike.

### Zmanjšanje volumna

Celokupna pogostnost zmanjšanja volumna (vključno s predhodno opredeljenimi pojmi znižanje krvnega tlaka (ambulantno), znižanje sistoličnega krvnega tlaka, dehidracija, hipotenzija, hipovolemija, ortostatska hipotenzija in sinkopa) je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) in placebo (0,3 %). V primerjavi s placebo (2,1 %) je bila pogostnost dogodkov zmanjšanja volumna povečana pri bolnikih, starih 75 let ali več, zdravljenih z empagliflozinom 10 mg (2,3 %) ali empagliflozinom 25 mg (4,3 %).

### Povečana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerularne filtracije

Skupna pogostnost bolnikov z zvišano ravno kreatinina v krvi in zmanjšano hitrostjo glomerularne filtracije je bila podobna z empagliflozinom in placebo (zvišana raven kreatinina v krvi: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; zmanjšana hitrost glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Začetna zvišanja ravni kreatinina in začetna zmanjšanja predvidene hitrosti glomerularne filtracije pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, so bila praviloma prehodna med neprekinjenim zdravljenjem ali reverzibilna po prenehanju zdravljenja.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

V nadzorovanih kliničnih študijah pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 enkratni odmerki do 800 mg empagliflozina (kar ustreza 32-kratnemu največjemu priporočenemu dnevnomu odmerku) pri zdravih prostovoljcih in večkratnih dnevni odmerkih do 100 mg empagliflozina (kar ustreza 4-kratnemu največjemu priporočenemu dnevnomu odmerku) niso pokazali toksičnosti. Empagliflozin je povečal izločanje glukoze v urinu, kar je povzročilo povečanje volumna urina. Povečanje volumna urina, ki so ga opazili, ni bilo odvisno od odmerka in klinično ni pomembno. Pri ljudeh ni izkušenj z odmerki nad 800 mg.

### Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je treba uvesti ustrezno zdravljenje glede na klinično stanje bolnika. Odstranitve empagliflozina s hemodializo niso preučili.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, druga zdravila za zniževanje glukoze v krvi, brez insulinov, oznaka ATC: A10BX12

#### Mehanizem delovanja

Empagliflozin je reverzibilen, izjemno močan ( $IC_{50}$  1,3 nmol) in selektiven kompetitiven zaviralec natrijevega glukoznega prenašalca 2 (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2). Empagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenašanje glukoze v periferna tkiva, in je 5.000 krat bolj selektiven za SGLT2 v primerjavi z SGLT1, glavnim prenašalcem, odgovornim za absorpcijo glukoze v črevesju. SGLT2 je v ledvicah močno izražen, medtem ko je izraženost v drugih tkivih odsotna ali zelo majhna. Kot prevladujoči prenašalec je odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata nazaj v obtok. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hiperglikemijo se filtrira in ponovno absorbira večja količina glukoze.

Empagliflozin izboljša urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z zmanjšanjem reabsorpcije glukoze v ledvicah. Količina glukoze, ki jo ledvice izločijo s pomočjo tega glukuretičnega mehanizma, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Zaviranje SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hiperglikemijo povzroči odvečno izločanje glukoze v urinu. Dodatno pa zdravljenje z empagliflozinom poveča izločanje natrija, kar povzroči osmotsko diurezo in zmanjšanje intravaskularnega volumna.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je izločanje glukoze v urinu povečalo takoj po prvem odmerku empagliflozina in je ostalo v 24-urnem intervalu odmerjanja stalno. Večje izločanje glukoze v urinu se je ohranilo do konca 4-tedenskega obdobja zdravljenja in je bilo povprečno 78 g/dan. Večje izločanje glukoze v urinu je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzročilo takojšnje zmanjšanje ravni glukoze v plazmi.

Empagliflozin izboljša ravni glukoze v plazmi na tešče in po jedi. Mehanizem delovanja empagliflozina je neodvisen od delovanja beta celic in poti insulina, kar prispeva k nižjemu tveganju za hipoglikemijo. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev delovanja beta-celic, vključno z oceno modela homeostaze delovanja B-celic (HOMA- $\beta$ , Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ). Izločanje glukoze v urinu povzroči tudi izgubo kalorij, ki je povezana z izgubo telesne maščobe in zmanjšanjem telesne mase. Glukozurijo, ki so jo opazili pri empagliflozinu, spremlja diureza, ki lahko prispeva k trajnemu in zmernemu znižanju krvnega tlaka. Glukozurija, natriureza in osmotska diureza, ki jih opazamo pri empagliflozinu, lahko prispevajo k izboljšanju srčno-žilnih izidov.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Izboljšanje urejenosti glikemije ter zmanjšanje srčno-žilnih obolenj in umrljivosti sta ključni pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.

Glikemično učinkovitost in srčno-žilne izide so vrednotili v 12 dvojno slepih, s placebom in zdravilno učinkovino nadzorovanih kliničnih študijah, v katerih je bilo zdravljenih skupaj 14.663 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, od katerih jih je 9.295 prejelo empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.165 bolnikov; empagliflozin 25 mg: 5.130 bolnikov). V petih študijah je zdravljenje trajalo 24 tednov; v podaljških teh in drugih študij so bili bolniki empagliflozinu izpostavljeni do 102. tedna.

Zdravljenje z empagliflozinom kot samostojno zdravljenje in v kombinaciji z metforminom, pioglitazonom, sulfonilsečnino, zaviralci DPP-4 in insulinom je povzročilo klinično pomembna izboljšanja HbA1c, glukoze v plazmi na tešče (FPG, *fasting plasma glucose*), telesne mase ter sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pri dajanju empagliflozina po 25 mg je bil delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost HbA1c, in sicer manj kot 7%, večji, število bolnikov, ki so za ureditev glikemije potrebovali reševalno zdravilo, pa manjše kot pri uporabi empagliflozina po 10 mg ali

placeba. Znižanje je bilo večje pri bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo HbA1c. Poleg tega je empagliflozin kot dodatek k standardnemu zdravljenju znižal srčno-žilno umrljivost pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in znanim srčno-žilnim obolenjem.

#### Samostojno zdravljenje

Učinkovitost in varnost empagliflozina pri samostojnem zdravljenju so pri predhodno še nezdravljenih bolnikih ocenili v dvojno slepi, s placebom in zdravilno učinkovino nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov. Zdravljenje z empagliflozinom je povzročilo statistično značilno ( $p < 0,0001$ ) zmanjšanje vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom (preglednica 2) in klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG.

V predhodno specifični analizi bolnikov ( $N = 201$ ) z izhodiščno vrednostjo HbA1c  $\geq 8,5$  % je zdravljenje povzročilo zmanjšanje vrednosti HbA1c od izhodišča za  $-1,44$  % za empagliflozin 10 mg,  $-1,43$  % za empagliflozin 25 mg,  $-1,04$  % za sitagliptin in povečanje  $0,01$  % za placebo.

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem podaljšku te študije, so se zmanjšane vrednosti HbA1c, telesna masa in krvni tlak ohranili do 76. tedna.

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti 24-tedenske, s placebom nadzorovane študije empagliflozina kot samostojnega zdravljenja<sup>a</sup>

	placebo	zdravilo Jardiance		sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>Vrednost HbA1c (%)</b>				
Izhodišče (povprečje)	7,91	7,87	7,86	7,85
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-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>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c &lt; 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c <math>\geq 7</math> %<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Telesna masa (kg)</b>				
Izhodišče (povprečje)	78,23	78,35	77,80	79,31
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-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>Sistolični krvni tlak (SBP – systolic blood pressure) (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Izhodišče (povprečje)	130,4	133,0	129,9	132,5
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Niz celotne analize (FAS, full analysis set) z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF, last observation carried forward) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

<sup>2</sup> Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

<sup>3</sup> 95-odstotni IZ

<sup>4</sup> LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

\* vrednost  $p < 0,0001$

#### Kombinirano zdravljenje

*Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k metforminu, sulfonilsečnini, pioglitazonu*

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k metforminu, metforminu s sulfonilsečnino ali pioglitazonu z metforminom ali brez njega je povzročilo statistično značilno ( $p < 0,0001$ ) zmanjšanje vrednosti

HbA1c in telesne mase v primerjavi s placebom (preglednica 3). Povzročilo je tudi klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG, sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

V dvojno slepih, s placebom nadzorovanih podaljških teh študij, so se zmanjšane vrednosti HbA1c, telesne mase in krvnega tlaka ohranile do 76. tedna.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti 24-tedenskih s placebom nadzorovanih študij<sup>a</sup>

<b>Dodatno zdravljenje k metforminu</b>			
	<b>placebo</b>	<b>zdravilo Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>Vrednost HbA1c (%)</b>			
Izhodišče (povprečje)	7,90	7,94	7,86
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c &lt; 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>			
	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodišče (povprečje)	79,73	81,59	82,21
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>Vrednost SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	128,6	129,6	130,0
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (95-odstotni IZ)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)

<b>Dodatno zdravljenje k metforminu s sulfonilsečnino</b>			
	<b>placebo</b>	<b>zdravilo Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>Vrednost HbA1c (%)</b>			
Izhodišče (povprečje)	8,15	8,07	8,10
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c &lt; 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>			
	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodišče (povprečje)	76,23	77,08	77,50
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>Vrednost SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	128,8	128,7	129,3
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (95-odstotni IZ)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)

<b>Dodatno zdravljenje k pioglitazonu +/- metformin</b>			
	<b>placebo</b>	<b>zdravilo Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>Vrednost HbA1c (%)</b>			
Izhodišče (povprečje)	8,16	8,07	8,06
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
<b>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c &lt; 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>			
	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodišče (povprečje)	78,1	77,97	78,93
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<b>Vrednost ŠBP (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	125,7	126,5	126
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (95-odstotni IZ)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>a</sup> Niz celotne analize (FAS, full analysis set) z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF, last observation carried forward) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

<sup>2</sup> Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

<sup>3</sup> LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

\* vrednost  $p < 0,0001$

*V kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih*

Izvedena je bila 24-tedenska študija s faktorsko analizo za oceno učinkovitosti in varnosti empagliflozina pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Zdravljenje z empagliflozinom v kombinaciji z metforminom (5 mg in 500 mg; 5 mg in 1000 mg; 12,5 mg in 500 mg ter 12,5 mg in 1000 mg dvakrat dnevno) je povzročilo statistično pomembno izboljšanje ravni HbA1c (Preglednica 4) in je vodilo v večje zmanjšanje vrednosti FPG (v primerjavi s posameznimi komponentami) ter telesne mase (v primerjavi z metforminom).

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri 24-tedenski primerjavi empagliflozina v kombinaciji z metforminom z zdravljenjem le s posameznimi komponentami<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Brez Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Brez Met	1000 mg <sup>c</sup>	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Izhodišče (povprečje)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Primerjava z empa (95 % IZ) <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)			
Primerjava z met (95 % IZ) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

<sup>a</sup> Analize so bile izvedene na nizu celotne analize (FAS-full analysis set) s pristopom opazovanih primerov (OC-observed cases)

<sup>b</sup> Dano v dveh enakomerno razdeljenih dnevni odmerkih skupaj z metforminom

<sup>c</sup> Dano v dveh enakomerno razdeljenih dnevni odmerkih

\*p≤0,0062 za HbA1c

*Uporaba empagliflozina pri bolnikih, ki so neustrezno urejeni z metforminom in linagliptinom*

Pri bolnikih, ki so neustrezno urejeni z metforminom in linagliptinom 5 mg, je zdravljenje z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg povzročilo statistično pomembno (p<0,0001) zmanjšanje vrednosti HbA1c in telesne mase v primerjavi s placebom (preglednica 5). Dodatno je povzročilo klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG ter sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom.



Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti 24-tedenske, s placebom nadzorovane študije pri bolnikih, ki so neustrezno urejeni z metforminom in linagliptinom 5 mg

<b>Dodatno zdravljenje k metforminu in linagliptinu 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>			
Izhodišče (povprečja)	7,96	7,97	7,97
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c &lt; 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Telesna masa (kg)<sup>3</sup></b>			
Izhodišče (povprečja)	82,3	88,4	84,4
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>Vrednost ŠBP (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Izhodišče (povprečja)	130,1	130,4	131,0
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

<sup>2</sup> Statistična značilnost ni bila ocenjena; ni del zaporednega testnega postopka za sekundarne opazovane dogodke

<sup>3</sup> Mešani model ponovljene meritve (MMRM), izveden na nizu celotne analize (FAS-full analysis set) s pristopom opazovanih primerov (OC-observed cases), je vključeval izhodiščno vrednost HbA1c, izhodiščno vrednost eGFR (spremembo prehrane na ledvično bolezen MDRD), geografsko območje, obisk pri zdravniku, zdravljenje in zdravljenje glede na obisk pri zdravniku. Za telesno maso so upoštevali izhodiščno telesno maso.

<sup>4</sup> Mešani model ponovljene meritve (MMRM), izveden na nizu celotne analize (FAS-full analysis set) s pristopom opazovanih primerov (OC-observed cases), je vključeval izhodiščni SBP (sistolični krvni tlak) in izhodiščno vrednost HbA1c kot linearni spremenljivki in izhodiščno vrednost eGFR, geografsko območje, zdravljenje, obisk zdravnika ter obisk zdravnika glede na vrsto zdravljenja kot fiksne učinke.

<sup>5</sup> Bolniki, ki so jih naključno razvrstili v skupino s placebom, so prejeli placebo in linagliptin 5 mg k metforminu

<sup>6</sup> Bolniki, ki so jih naključno razvrstili v skupini z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg, so prejeli empagliflozinom 10 mg ali 25 mg in linagliptin 5 mg k metforminu

\*Vrednost  $p < 0,0001$

V vnaprej določeni podskupini bolnikov z izhodiščno vrednostjo HbA1c, ki je bila večja ali enaka 8,5 %, je znižanje vrednosti HbA1c od izhodiščne vrednosti po 24 tednih bilo -1,3 % z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg ( $p < 0,0001$ ) v primerjavi s placebom.

*Podatki o 24-mesečni uporabi empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k metforminu v primerjavi z glimepiridom*

V študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost empagliflozina 25 mg z glimepiridom (do 4 mg na dan) pri bolnikih z neustrezno urejeno glikemijo, ki so dobivali samo metformin, je dnevno zdravljenje z empagliflozinom povzročilo večje zmanjšanje vrednosti HbA1c (preglednica 6), in

klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG, v primerjavi z gimepiridom. Dnevno zdravljenje z empagliflozinom je povzročilo statistično značilno zmanjšanje telesne mase, sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka in statistično pomembno manjši delež bolnikov s hipoglikemičnimi dogodki v primerjavi z glimepiridom (2,5 % za empagliflozin, 24,2 % za glimepirid,  $p < 0,0001$ ).

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti v 104. tednu v z zdravilno učinkovino nadzorovani študiji, v kateri so empagliflozin primerjali z glimepiridom kot dodatnim zdravljenjem k metforminu<sup>a</sup>

	<b>empagliflozin 25 mg</b>	<b>glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>Vrednost HbA1c (%)</b>		
Izhodišče (povprečje)	7,92	7,92
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Razlika glede na glimepirid <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
<b>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c &lt; 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodišče (povprečje)	82,52	83,03
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Razlika glede na glimepirid <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
<b>Vrednost SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Izhodišče (povprečje)	133,4	133,5
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Razlika glede na glimepirid <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

<sup>a</sup> Niz celotne analize (FAS, full analysis set) z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF, last observation carried forward) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

<sup>b</sup> Do 4 mg glimepirida

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

<sup>2</sup> LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

\* vrednost  $p < 0,0001$  za enakovrednost, in vrednost  $p = 0,0153$  za superiornost

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

#### *Dodatno zdravljenje k insulinu*

##### *Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k večkratnim dnevnim odmerkom insulina*

Učinkovitost in varnost empagliflozina kot dodatno zdravljenje k večkratnim dnevnim odmerkom insulina s sočasnim zdravljenjem z metforminom ali brez njega so ocenili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim 52-tedenskem preskušanju. V prvih 18 tednih in zadnjih 12 tednih je bil odmerek insulina stabilen, a je bil med 19. in 40. tednom prilagojen za doseganje preprandialnih ravni glukoze  $< 100$  mg/dl [5,5 mmol/l] in postprandialnih ravni glukoze  $< 140$  mg/dl [7,8 mmol/l].

V 18. tednu je pri empagliflozinu prišlo do statistično značilnega izboljšanja vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom (preglednica 7).

V 52. tednu je zdravljenje z empagliflozinom povzročilo statistično značilno zmanjšanje vrednosti HbA1c in varčevanje z insulinom v primerjavi s placebom in zmanjšanje vrednosti FPG in telesne mase.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v 18. in 52 tednu v s placebom nadzorovani študiji empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k večkratnim dnevnim odmerkom insulina z metforminom ali brez njega

	placebo	zdravilo Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>Vrednost HbA1c (%) v 18. Tednu</b>			
Izhodišče (povprečje)	8,33	8,39	8,29
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
<b>Vrednost HbA1c (%) v 52. tednu<sup>2</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	8,25	8,40	8,37
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
<b>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c &lt; 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 % v 52. tednu</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Odmerek insulina (i.e./dan) v 52. tednu<sup>2</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	89,94	88,57	90,38
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
<b>Telesna masa (kg) v 52. tednu<sup>2</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	96,34	96,47	95,37
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

<sup>2</sup> 19.-40. teden: usmerjen (treat-to-target) režim prilagajanja odmerka insulina za doseganje vnaprej določenih ciljnih ravni glukoze (preprandialna < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandialna < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* vrednost p < 0,0001

\*\* vrednost p = 0,0003

\*\*\* vrednost p = 0,0005

# vrednost p = 0,0040

#### *Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k bazalnemu insulinu*

Učinkovitost in varnost empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k bazalnemu insulinu z metforminom ali brez njega in/ali sulfonilsečnino so ocenili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem 78-tedenskem preskušanju. V prvih 18 tednih je bil odmerek insulina stabilen, a prilagojen tako, da je bila v naslednjih 60 tednih dosežena vrednost FPG < 110 mg/dl.

V 18. tednu je pri empagliflozinu prišlo do statistično značilnega izboljšanja vrednosti HbA1c (preglednica 8).

V 78. tednu je empagliflozin povzročil statistično značilno zmanjšanje vrednosti HbA1c in varčevanje z insulinom glede na placebo. Empagliflozin je nadalje povzročil zmanjšanje vrednosti FPG, telesne mase in krvnega tlaka.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v 18. in 78 tednu v s placebom nadzorovani študiji empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k bazalnemu insulinu z metforminom ali brez njega ali s sulfonilsečnino<sup>a</sup> ali brez nje

	<b>placebo</b>	<b>empagliflozin 10 mg</b>	<b>empagliflozin 25 mg</b>
N	125	132	117
<b>Vrednost HbA1c (%) v 18. tednu</b>			
Izhodišče (povprečje)	8,10	8,26	8,34
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
<b>Vrednost HbA1c (%) v 78. tednu</b>			
Izhodišče (povprečje)	8,09	8,27	8,29
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
<b>Odmerek bazalnega insulina (i.e./dan) v 78. tednu</b>			
Izhodišče (povprečje)	47,84	45,13	48,43
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (97,5-odstotni IZ)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

<sup>a</sup> Niz celotne analize (FAS, full analysis set) - osebe, ki so študijo dokončale, z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF, last observation carried forward) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

\* vrednost  $p < 0,0001$

\*\* vrednost  $p < 0,025$

*Bolniki z ledvično okvaro, 52-tedenski s placebom nadzorovani podatki*

Učinkovitost in varnost empagliflozina kot dodatnega zdravljenja pri zdravljenju sladkorne bolezni so ocenili pri bolnikih z ledvično okvaro v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 52-tedenski študiji. Zdravljenje z empagliflozinom je povzročilo statistično značilno zmanjšanje vrednosti HbA1c (preglednica 9) in klinično pomembno izboljšanje vrednosti FPG v primerjavi s placebom v 24. tednu. Izboljšanje vrednosti HbA1c, telesne mase in krvnega tlaka se je ohranilo do 52 tednov.

Preglednica 9: Rezultati v 24. tednu v s placebom nadzorovani študiji z empagliflozinom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ledvično okvaro<sup>a</sup>

	placebo	empagliflozin 10 mg	empagliflozin 25 mg	placebo	empagliflozin 25 mg
	Vrednost eGFR $\geq 60$ do $< 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			Vrednost eGFR $\geq 30$ do $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	187	187
<b>Vrednost HbA1c (%)</b>					
Izhodišče (povprečje)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,05	-0,37
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (95-odstotni IZ)		-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>Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c <math>&lt; 7</math> % z izhodiščno vrednostjo 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>Telesna masa (kg)<sup>2</sup></b>					
Izhodišče (povprečje)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (95-odstotni IZ)		-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>Vrednost SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Izhodišče (povprečje)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Sprememba od izhodišča <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Razlika glede na placebo <sup>1</sup> (95-odstotni IZ)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

<sup>a</sup> Niz celotne analize (FAS, full analysis set) z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF, last observation carried forward) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

<sup>1</sup> Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

<sup>2</sup> Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

\* p < 0,0001

### Srčno-žilni izidi

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji EMPA-REG OUTCOME so primerjali združene odmerke empagliflozina 10 mg in 25 mg, kot dodatek k standardnemu zdravljenju pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in znano boleznijo srca in ožilja, s placebom. Skupno so zdravili in spremljali 7.020 bolnikov (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) za mediano 3,1 leta. Povprečna starost bolnikov je bila 63 let, povprečna vrednost HbA1c 8,1 %, 71,5 % bolnikov je bilo moških. Ob izhodišču je bilo 74 % bolnikov zdravljenih z metforminom, 48 % z insulinom in 43 % s sulfonilsečnino. Približno polovica bolnikov (52,2 %) je imelo vrednost eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 7,7 % jih je imelo vrednost eGFR 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V 12. tednu je bilo prilagojeno povprečje (SE – standardna napaka) izboljšanja vrednosti HbA1c glede na izhodiščno vrednost 0,11 % (0,02) v skupini s placebom ter 0,65% (0,02) in 0,71 % (0,02) v skupinah z empagliflozinom 10 mg in 25 mg. Po prvih 12 tednih se je urejenost glikemije optimizirala neodvisno od preiskovanega zdravljenja. Zato je učinek oslabil v 94. tednu s prilagojenim povprečjem (SE – standardna napaka) izboljšanja vrednosti HbA1c 0,08 % (0,02) v skupini s placebom ter 0,50% (0,02) in 0,55 % (0,02) v skupinah z empagliflozinom 10 mg in 25 mg.

V primerjavi s placebom je bil empagliflozin boljši pri zniževanju primarnega opazovanega dogodka kombinacije srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Vodilo učinkov zdravljenja je bilo statistično pomembno zmanjšanje srčno-žilne smrti, pri čemer pri miokardnem infarktu brez smrtnega izida in možganski kapi brez smrtnega izida ni prišlo do statistično pomembnih sprememb. Znižanje srčno-žilne smrtnosti je bilo primerljivo za empagliflozin 10 mg in 25 mg (slika 1) in dokazano z izboljšanjem celokupnega preživetja (preglednica 10).

Učinkovitost preprečevanja srčno-žilne umrljivosti niso neizpodbitno dokazali pri uporabnikih DPP-4 zaviralcev ali temnopoltih bolnikih, ker je bila zastopanost teh skupin v študiji EMPA-REG OUTCOME omejena.

Preglednica 10: Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegovi sestavni deli in umrljivost<sup>a</sup>

	<b>placebo</b>	<b>empagliflozin<sup>b</sup></b>
N	2.333	4.687
<b>Čas do prve srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali kapi brez smrtnega izida) N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95,02 % IZ) <sup>*</sup>		0,86 (0,74; 0,99)
vrednost p za superiornost		0,0382
<b>srčno-žilna smrt N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,62 (0,49; 0,77)
vrednost p		< 0,0001
<b>miokardni infarkt brez smrtnega izida N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,87 (0,70; 1,09)
vrednost p		0,2189
<b>kap brez smrtnega izida N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		1,24 (0,92; 1,67)
vrednost p		0,1638
<b>smrtnost zaradi vseh razlogov N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,68 (0,57; 0,82)
vrednost p		< 0,0001
<b>umrljivost, ki ni srčno-žilnega izvora N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,84 (0,60; 1,16)

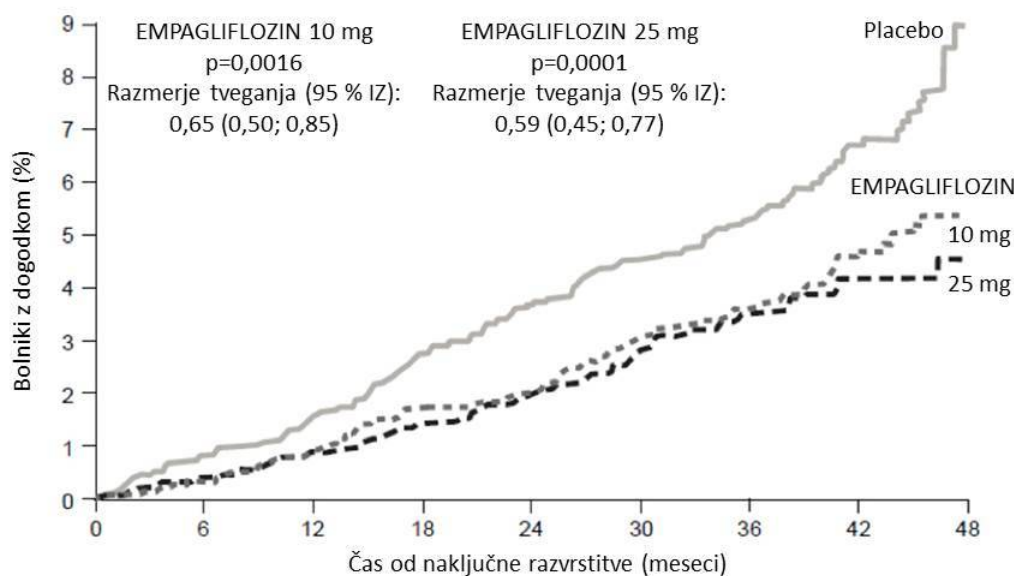
<sup>a</sup> zdravljeni, tj. bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek testnega zdravila

<sup>b</sup> združeni odmerki empagliflozina 10 mg in 25 mg

\* ker so podatke iz študije vključili v vmesno analizo, so uporabili dvostranski 95,02 % interval zaupanja, kar ustreza vrednosti p s stopnjo značilnosti manj kot 0,0498.

Slika 1: Čas do pojava srčno-žilne smrti v študij EMPA-REG OUTCOME

### Posamezni odmerki empagliflozina v primerjavi s placebom



	Število s tveganjem	
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327
EMPAGLIFLOZIN 25mg	2.342	2.324
Placebo	2.333	2.303

### Glukoza v plazmi na tešče

V štirih s placebom nadzorovanih študijah je zdravljenje z empagliflozinom kot samostojno zdravljenje ali dodatno zdravljenje k metforminu, pioglitazonu ali metforminu s sulfonilsečnino povzročilo povprečno spremembo od izhodiščne vrednosti glede na placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]) za vrednost FPG -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] za empagliflozin 10 mg in -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] za empagliflozin 25 mg. Ta učinek so opazili po 24 tednih in se je ohranil 76 tednov.

### Vrednost glukoze 2 uri po jedi

Zdravljenje z empagliflozinom kot dodatno zdravljenje k metforminu ali metforminu in sulfonilsečnini je povzročilo klinično pomembno zmanjšanje vrednosti glukoze 2 uri po jedi (tolerančni test po jedi) pri 24. tednih (dodatno zdravljenje k metforminu: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, dodatno zdravljenje k metforminu in sulfonilsečnini: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Bolniki z visoko izhodiščno vrednostjo HbA1c >10 %

V vnaprej specificirani analizi zbranih podatkov treh študij III. faze je zdravljenje z odprto uporabljenim empagliflozinom 25 mg pri bolnikih s hudo hiperglikemijo (N = 184, povprečna izhodiščna vrednost HbA1c 11,15 %) povzročilo klinično pomembno zmanjšanje vrednosti HbA1c glede na izhodiščno vrednost 3,27 % v 24. tednu; v te študije nista bili vključeni roki s placebom ali empagliflozinom 10 mg.

### Telesna masa

V vnaprej specificirani analizi zbranih podatkov 4 s placebom nadzorovanih študij je zdravljenje z empagliflozinom povzročilo zmanjšanje telesne mase (-0,24 kg za placebo, -2,04 kg za empagliflozin



10 mg in -2,26 kg za empagliflozin 25 mg) v 24. tednu, ki se je ohranilo do 52. tedna (-0,16 kg za placebo, -1,96 kg za empagliflozin 10 mg in -2,25 kg za empagliflozin 25 mg).

### Krvni tlak

Učinkovitost in varnost empagliflozina so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 12-tedenski študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in visokim krvnim tlakom, ki so uporabljali različne antidiabetike in do 2 antihipertenzivni zdravili. Zdravljenje z empagliflozinom enkrat na dan je povzročilo statistično značilno izboljšanje HbA1c in 24-urnega povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, kot je bilo ugotovljeno z ambulantnim spremljanjem krvnega tlaka (preglednica 11). Zdravljenje z empagliflozinom je povzročilo zmanjšanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka merjenega sede.

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu v s placebom nadzorovani študiji empagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nekontroliranim krvnim tlakom<sup>a</sup>

	placebo	zdravilo Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>Vrednost HbA1c (%) v 12. tednu<sup>1</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	7,90	7,87	7,92
Sprememba od izhodišča <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Razlika glede na placebo <sup>2</sup> (95-odstotni IZ)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>24-urni sistolični krvni tlak v 12. tednu<sup>3</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	131,72	131,34	131,18
Sprememba od izhodišča <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Razlika glede na placebo <sup>4</sup> (95-odstotni IZ)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>24-urni diastolični krvni tlak v 12. tednu<sup>3</sup></b>			
Izhodišče (povprečje)	75,16	75,13	74,64
Sprememba od izhodišča <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Razlika glede na placebo <sup>5</sup> (95-odstotni IZ)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Niz celotne analize (FAS, *full analysis set*)

<sup>1</sup> LOCF, vrednosti po cenzuriranju uporabe antidiabetičnega reševalnega zdravljenja

<sup>2</sup> Povprečje, prilagojeno za vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost eGFR ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

<sup>3</sup> LOCF, vrednosti po cenzuriranju uporabe antidiabetičnega reševalnega zdravljenja ali spremembe antihipertenzivnega reševalnega zdravljenja

<sup>4</sup> Povprečje, prilagojeno za vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču, vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost eGFR ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

<sup>5</sup> Povprečje, prilagojeno za vrednost diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču, vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost eGFR ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

\* vrednost  $p < 0,0001$

\*\* vrednost  $p < 0,001$

V vnaprej specificirani analizi zbranih podatkov 4 s placebom nadzorovanih študij je zdravljenje z empagliflozinom povzročilo znižanje sistoličnega krvnega tlaka (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) v primerjavi s placebom (-0,5 mmHg) in diastoličnega krvnega tlaka (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) v primerjavi s placebom (-0,5 mmHg) v 24. tednu, kar se je ohranilo do 52. tedna.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Jardiance za eno ali več podskupin pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetika empagliflozina je bila izčrpno opisana pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po peroralnem jemanju se je empagliflozin hitro absorbiral in dosegel največjo koncentracijo v plazmi z mediano  $T_{max}$  1,5 ure po odmerku. Koncentracije v plazmi so se nato zmanjševale na bifazni način s hitro fazo razporeditve in relativno počasno končno fazo. Z enkratno dnevno uporabo empagliflozina sta bili vrednost v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja AUC 1.870 nmol.h in vrednost  $C_{max}$  259 nmol/l za empagliflozin 10 mg ter AUC 4.740 nmol.h in vrednost  $C_{max}$  687 nmol/l za empagliflozin 25 mg. Sistemska izpostavljenost empagliflozinu se je večala sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku empagliflozina in v stanju dinamičnega ravnovesja so bili podobni, kar kaže na linearno farmakokinetiko glede na čas. Med zdravimi prostovoljci in bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki empagliflozina.

Uporaba empagliflozina 25 mg po zaužitju visokokaloričnega obroka z visoko vsebnostjo maščob je povzročila nekoliko nižjo izpostavljenost; vrednost AUC se je zmanjšala za približno 16 %, vrednost  $C_{max}$  pa za približno 37 % v primerjavi s stanjem na tešče. Opazovani učinek hrane na farmakokinetiko empagliflozina ni bil klinično pomemben, zato se empagliflozin lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil na podlagi populacijske farmakokinetične analize ocenjen na 73,8 l. Po peroralnem zaužitju raztopine [ $^{14}$ C]-empagliflozina je bila pri zdravih prostovoljcih porazdelitev v eritrocite približno 37 %, vezava na beljakovine v plazmi pa 86 %.

### Biotransformacija

V plazmi pri človeku niso našli nobenih glavnih presnovkov empagliflozina. Prevladujoči presnovki so bili trije konjugati glukuronida (2-, 3- in 6-O glukuronid). Sistemska izpostavljenost vsakemu od presnovkov je bila manjša kot 10 % skupne izpostavljenosti zdravilu. Študije *in vitro* so pokazale, da je glavna presnovna pot empagliflozina pri človeku glukuronidacija z uridinom 5'-difosfo-glukuronoziltransferazami UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 in UGT1A9.

### Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni končni razpolovni čas empagliflozina ocenjen na 12,4 ure, navidezni peroralni očistek pa je bil 10,6 l/uro. Za peroralni očistek je bila variabilnost empagliflozina med posamezniki 39,1 %, rezidualna variabilnost pa 35,8 %. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri odmerjanju enkrat na dan dosežene s petim odmerkom. Skladno z razpolovnim časom so v stanju dinamičnega ravnovesja opazili do 22 % kopičenje glede na vrednost AUC v plazmi. Po peroralnem zaužitju raztopine [ $^{14}$ C]-empagliflozina se je pri zdravih prostovoljcih približno 96 % radioaktivnosti, povezane z zdravilom, izločilo v blato (41 %) ali urin (54 %). Večina radioaktivnosti v blatu, povezane z zdravilom je bila nespremenjena izhodna učinkovina in približno polovica radioaktivnosti v urinu, povezane z zdravilom je bila nespremenjena izhodna učinkovina.

## Posebne populacije

### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 - < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in pri bolnikih z ledvično odpovedjo/ledvično boleznijo v končnem stadiju (ESRD, *end stage renal disease*), se je vrednost AUC empagliflozina povečala za približno 18 %, 20 %, 66 % oz. 48 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje vrednosti empagliflozina v plazmi so bile podobne pri osebami z zmerno ledvično okvaro in ledvično odpovedjo/ESRD v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje ravni empagliflozina v plazmi so bile približno 20 % večje pri osebami z blago in hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da se je navidezni peroralni očistek empagliflozina zmanjšal z zmanjšanjem eGFR, kar je povzročilo večjo izpostavljenost zdravilu.

### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo jetrno okvaro po razvrstitvi Child-Pugh, se je vrednost AUC empagliflozina povečala za približno 23 %, 47 % oz. 75 %, vrednost C<sub>max</sub> pa za približno 4 %, 23 % oz. 48 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter.

### *Indeks telesne mase*

Indeks telesne mase ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina na podlagi populacijske farmakokinetične analize. V tej analizi so ocenili, da je vrednost AUC 5,82 %, 10,4 % oz. 17,3 % nižja pri osebami z BMI 30, 35 oz. 45 kg/m<sup>2</sup> v primerjavi z osebami z indeksom telesne mase 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Spol*

Spol ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

### *Rasa*

V populacijski farmakokinetični analizi so ocenili, da je vrednost AUC za 13,5 % večja pri Azijcih z indeksom telesne mase 25 kg/m<sup>2</sup> v primerjavi z ne-Azijci z indeksom telesne mase 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Starejši*

Starost ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

### *Pediatrična populacija*

Študij o značilnostih farmakokinetike empagliflozina pri pediatrični populaciji še niso izvedli.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in zgodnjega razvoja embrija ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V dolgotrajnih študijah toksičnosti pri glodavcih in psih so opazili znake toksičnosti pri izpostavljenosti, ki je bila višja ali enaka kot 10-kratni klinični odmerek empagliflozina. Toksičnost je bila povečini skladna s sekundarno farmakologijo, povezano z izgubo glukoze z urinom, in neravnovesjem elektrolitov, vključno z zmanjšanjem telesne mase in telesne maščobe, povečanim uživanjem hrane, drisko, dehidracijo, zmanjšanjem glukoze v serumu in povečanjem drugih serumskih parametrov, kar nakazuje na večjo presnovo beljakovin in glukoneogenezo, spremembe urina, kot so poliurija in glukozurija, in mikroskopskimi spremembami, vključno z mineralizacijo v ledvicah in delno v mehkem in žilnem tkivu. Mikroskopski dokazi učinkov pretirane farmakologije na ledvice, ki so jih opazili pri nekaterih vrstah, so vključevali tubularno dilatacijo in mineralizacijo tubulov in medenice pri približno 4-kratni klinični izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC, povezani z odmerkom 25 mg.

Empagliflozin ni genotoksičen.

V 2-letni študiji karcinogenosti empagliflozin ni povečal incidence tumorjev pri podganjih samicah do največjega odmerka 700 mg/kg/dan, kar ustreza približno 72-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC. Pri podganjih samcih so pri najvišjih odmerkih, ne pa tudi pri 300 mg/kg/dan, kar ustreza približno 26-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu, opazili z zdravljenjem povezane benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiome) mezentričnih bezgavk. Tumorje celic intersticija na modih so z veliko incidenco opazili pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan in več, ne pa tudi pri 100 mg/kg/dan, kar ustreza približno 18-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Obe vrsti tumorjev sta pri podganah pogosti in ni verjetno, da bi bili za človeka pomembni.

Empagliflozin ni povečal incidence tumorjev pri mišjih samicah pri odmerkih do 1.000 mg/kg/dan, kar ustreza približno 62-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Empagliflozin je pri mišjih samcih pri 1.000 mg/kg/dan povzročil ledvične tumorje, ne pa tudi pri 300 mg/kg/dan, kar ustreza približno 11-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Način delovanja za te tumorje je odvisen od naravne nagnjenosti mišjih samcev k boleznim ledvic in presnovne poti, ki pri človeku ni prisotna. Ledvični tumorji pri mišjih samcih se ne smatrajo za pomembne pri človeku.

Pri izpostavljenostih, ki so veliko večje od izpostavljenostih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih, empagliflozin ni imel neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja ali zgodnji razvoj zarodka. Empagliflozin, dajan v obdobju organogeneze, ni bil teratogen. Le pri odmerkih, toksičnih za mater, je empagliflozin pri podganah povzročil upognjene kosti okončin in povečal embriofetalne izgube pri kuncih.

V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah so opazili zmanjšano pridobivanje telesne mase mladičev pri izpostavljenosti matere, ki je bila približno 4-krat večja kot največja klinična izpostavljenost empagliflozinu. Po sistemski izpostavljenosti, enaki največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu, teh učinkov niso opazili. Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

V študiji toksičnosti pri podganjih mladičih, v kateri so mladičem dajali empagliflozin od 21. do 90. postnatalnega dne, so opazili neškodljivo minimalno do blago dilatacijo ledvičnih tubulov in meha samo pri 100 mg/kg/dan, kar je približno 11-kratnik največjega kliničnega odmerka 25 mg. Ta opažanja so izginila po 13-tedenskem obdobju okrevanja brez zdravila.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
makrogol (400)  
rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Perforirani PVC/aluminij pretisni omot za enkratni odmerek.

Velikosti pakiranja po 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. maj 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete  
empagliflozin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg empagliflozina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo, za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 x 1 filmsko obložena tableta  
10 x 1 filmsko obložena tableta  
14 x 1 filmsko obložena tableta  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
60 x 1 filmsko obložena tableta  
70 x 1 filmsko obložena tableta  
90 x 1 filmsko obložena tableta  
100 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jardiance 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

pretisni omot (perforiran)

**1. IME ZDRAVILA**

Jardiance 10 mg tablete  
empagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete  
empagliflozin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 25 mg empagliflozina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo, za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 x 1 filmsko obložena tableta  
10 x 1 filmsko obložena tableta  
14 x 1 filmsko obložena tableta  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
60 x 1 filmsko obložena tableta  
70 x 1 filmsko obložena tableta  
90 x 1 filmsko obložena tableta  
100 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jardiance 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

pretisni omot (perforiran)

**1. IME ZDRAVILA**

Jardiance 25 mg tablete  
empagliflozin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete** **Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete** empagliflozin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Jardiance in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jardiance
3. Kako jemati zdravilo Jardiance
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jardiance
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Jardiance in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Jardiance vsebuje zdravilno učinkovino empagliflozin, ki deluje tako, da v ledvicah zavira beljakovino, imenovano natrijev glukozni prenašalec 2 (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2). SGLT2 preprečuje izločanje glukoze v urin s absorpcijo glukoze v krvni obtok, saj kri filtrira v ledvicah. Z zaviranjem te beljakovine zdravilo povzroča izločanje glukoze (krvnega sladkorja), natrija (soli) in vode prek urina. Raven glukoze v krvi, ki je previsoka zaradi sladkorne bolezni tipa 2, se s tem zmanjša.

- Zdravilo Jardiance se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več), ki je ne moremo obvladovati samo z dieto in telesno vadbo.
- Zdravilo Jardiance se lahko uporablja brez drugih zdravil pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina (drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni).
- Zdravilo Jardiance se lahko uporablja tudi z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Ta zdravila se lahko jemljejo peroralno ali pa jih injiciramo, kot na primer insulin.

Pomembno je, da nadaljujete z dieto in vadbo, kot vam je naročil zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.

#### **Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?**

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, ki je tako dedna kot posledica življenjskega sloga. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, vaša trebušna slinavka ne tvori dovolj insulina za ureditev ravni glukoze v krvi, vaše telo pa lastnega insulina ne more učinkovito uporabiti. To povzroči visoke ravni glukoze v

krvi, ki imajo lahko za posledico zdravstvene težave, kot so bolezni srca, bolezni ledvic, slepota in slab krvni obtok v okončinah.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jardiance**

### **Ne jemljite zdravila Jardiance:**

- če ste alergični na empagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- glede tega, kaj lahko naredite, da bi preprečili dehidracijo.
- če imate »sladkorno bolezen tipa 1«. Ta tip se običajno pojavi v mladih letih in ko telo insulina ne proizvaja več.
- če pride do hitre izgube telesne mase, občutka slabosti ali bruhanja, bolečin v želodcu, prekomerne žeje, hitrega in globokega dihanja, zmedenosti, neobičajne zaspanosti ali utrujenosti, sladkastega zadaha, sladkega ali kovinskega okusa v ustih ali drugačnega vonja urina ali znoja, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze", težave, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi povišanih ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi, kar je razvidno iz laboratorijskih preiskav. Tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze lahko povečajo dolgotrajnejše stradanje, prekomerno uživanje alkohola, dehidracija, nenadno zmanjšanje odmerka insulina ali povečana potreba po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če imate resne težave z ledvicami – zdravnik vam bo morda svetoval uporabo drugega zdravila.
- če ste stari 75 let ali več, saj lahko večje izločanje urina zaradi zdravila vpliva na tekočinsko ravnovesje v telesu in poveča vaše tveganje za dehidracijo. Možni znaki so naštetih v poglavju 4, »Možni neželeni učinki« pod "dehidracija".
- če ste stari 85 let ali več, saj ne smete začeti jemati zdravila Jardiance.
- če vam je slabo, imate drisko ali povišano telesno temperaturo ali ne morete jesti ali piti. Ta stanja lahko povzročijo dehidracijo. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Jardiance prenehate jemati, dokler ne okrevate, da preprečite izgubo prevelike količine telesnih tekočin.
- če imate resno okužbo ledvic ali sečil s povišano telesno temperaturo. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Jardiance prenehate jemati, dokler ne okrevate.

### **Nega stopal**

Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

### **Glukoza v urinu**

Zaradi načina delovanja tega zdravila bodo v času njegovega jemanja rezultati preiskav urina pozitivni za sladkor.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Jardiance se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, saj ga pri teh bolnikih niso preučili.

### **Druga zdravila in zdravilo Jardiance**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Pomembno je, da zdravniku poveste:

- če uporabljate zdravilo, ki iz telesa odvaja tekočino (diuretik). Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Jardiance. Možni znaki pretirane izgube tekočine iz telesa so naštetih v poglavju 4, »Možni neželeni učinki«.

- če jemljete druga zdravila, ki zmanjšujejo količino krvnega sladkorja, kot so insulin ali »sulfonilsečninska« zdravila. Vaš zdravnik bo morda zmanjšal odmerek teh zdravil, da prepreči pojav prenizke ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Ne uporabljajte zdravila Jardiance, če ste noseči. Ni znano, ali zdravilo Jardiance škoduje nerojenemu otroku. Ne uporabljajte zdravila Jardiance, če dojite. Ni znano, ali se zdravilo Jardiance izloča v mleko pri ljudeh.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Jardiance ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Jemanje zdravila Jardiance skupaj z zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzroči znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemijo), ki lahko povzroči simptome, kot so tresenje, znojenje in spremembe vida, in lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste med jemanjem zdravila Jardiance omotični, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji.

### **Zdravilo Jardiance vsebuje laktozo**

Zdravilo Jardiance vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred začetkom uporabe tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Jardiance**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila vzeti**

- Začetni odmerek zdravila Jardiance je ena tableta po 10 mg enkrat na dan. Vaš zdravnik se bo odločil, ali bo odmerek povečal na 25 mg enkrat na dan.
- Vaš zdravnik bo morda odmerek omejil na 10 mg enkrat na dan, če imate težave z ledvicami.
- Vaš zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je za vas primeren. Odmerka ne spreminjajte, če vam tega ni naročil zdravnik.

### **Jemanje tega zdravila**

- Tableto pogoltnite celo z vodo.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Tableto lahko vzamete ob katerem koli času dneva. Vendar pa jo poskušajte vzeti vsak dan ob istem času. To vam bo v pomoč, da se jo boste spomnili vzeti.

Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Jardiance skupaj z drugim antidiabetičnim zdravilom. Ne pozabite, da morate jemati vsa zdravila tako, kot vam je naročil zdravnik, da bo njihovo delovanje za vaše zdravje najboljše.

Dieta in vadba vašemu telesu pomagata bolje porabiti krvni sladkor. Pomembno je, da med jemanjem zdravila Jardiance ostanete na dieti in še naprej vadite, kot vam je priporočil zdravnik.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jardiance, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jardiance, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico. Pakiranje zdravila vzemite s seboj.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Jardiance**

Kaj narediti, če pozabite vzeti tableto, je odvisno od tega, koliko časa je do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite zdravilo Jardiance takoj, ko se spomnite. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpusite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Jardiance**

Ne prenehajte jemati zdravila Jardiance, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če boste zdravilo Jardiance prenehali jemati, se bodo ravni krvnega sladkorja morda povišale.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico:**

##### **Diabetična ketoacidoza, redka (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

To so znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«):

- povišane ravni “ketonskih teles” v urinu ali krvi
- hitra izguba telesne mase
- slabost ali bruhanje
- bolečine v želodcu
- prekomerna žeja
- hitro in globoko dihanje
- zmedenost
- neobičajna zaspanost ali utrujenost
- sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja.

Pojavijo se lahko ne glede na raven glukoze v krvi. Zdravnik se lahko odloči za začasno ali dokončno prekinitev zdravljenja z zdravilom Jardiance.

**Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:**

##### **Nizek krvni sladkor (hipoglikemija), pojavi se zelo pogosto (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

Če jemljete zdravilo Jardiance skupaj s še enim zdravilom, ki lahko zniža krvni sladkor, kot je sulfonilsečnina ali insulin, je vaše tveganje za nizek krvni sladkor večje. Znaki nizkega krvnega sladkorja lahko vključujejo:

- tresenje, znojenje, občutek tesnobe ali zmedenosti, hiter srčni utrip
- pretirana lakota, glavobol

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako lahko zdravite nizke ravni krvnega sladkorja in kaj morate narediti, če se pojavi kateri od zgornjih znakov. Če imate znake nizkega krvnega sladkorja, pojejte tablete z glukozo, prigrizek z veliko sladkorja ali popijte sadni sok. Če lahko, si izmerite krvni sladkor, in počivajte.

##### **Okužbe sečil, pojavijo se pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

Znaki okužbe sečil so:

- pekoč občutek pri uriniranju
- moten urin
- bolečina na področju medenice ali sredini hrbta (če so okužene ledvice)

Znaki siljenja na uriniranje ali pogostejše uriniranje so lahko tudi posledica načina delovanja zdravila Jardiance, vendar so lahko tudi znak okužbe sečil. Če se število teh simptomov poveča, se morate posvetovati z zdravnikom.

### **Dehidracija, pojavi se občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

Znaki dehidracije niso specifični, vendar lahko vključujejo:

- neobičajno žejo
- občutek prazne glave ali omotičnost pri vstajanju
- omedlevico ali izgubo zavesti

### **Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med jemanjem zdravila Jardiance:**

Pogosti

- glivična okužba spolovil (kandidoza)
- večje količine seča od običajnih ali potreba po pogostejšem uriniranju
- srbečica
- žeja
- krvni testi lahko pokažejo spremembe ravni maščob v krvi (holesterol)

Občasni

- težje praznjenje sečnega mehurja ali bolečina pri praznjenju sečnega mehurja
- krvni testi lahko pokažejo spremembe, povezane z delovanjem ledvic (kreatinin ali sečnina)
- krvni testi lahko pokažejo povišane vrednosti rdečih krvnih celic (hematokrit).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Jardiance**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali kaže znake odprtja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Jardiance**

- Učinkovina je empagliflozin.
  - Ena tableta vsebuje 10 mg ali 25 mg empagliflozina.

- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: laktoza monohidrat (glejte na koncu poglavja 2 pod »Zdravilo Jardiance vsebuje laktozo«), mikrokrystalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, koloidni
  - brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat
  - filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), smukec, makrogol (400), rumeni železov oksid (E172)

### **Izgled zdravila Jardiance in vsebina pakiranja**

Zdravilo Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete so okrogle, svetlorumene, bikonveksne tablete s poševnim robom. Na eni strani imajo oznako »S10«, na drugi pa logotip Boehringer Ingelheim.

Premer tablet je 9,1 mm.

Zdravilo Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete so ovalne, svetlorumene, bikonveksne tablete. Na eni strani imajo oznako »S25«, na drugi pa logotip Boehringer Ingelheim. Tableta je dolga 11,1 mm in široka 5,6 mm.

Zdravilo Jardiance tablete so na voljo v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz PVC/aluminija. Velikosti pakiranja so 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

## **Znanstveni zaključki**

Zaviralci natrijevih glukočnih koprenašalcev 2 (SGLT2) se uporabljajo poleg prehrane in telesne vadbe pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili za sladkorno bolezen.

Marca 2016 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kanagliflozinom obvestil agencijo EMA o približno dvakratnem povečanju števila amputacij spodnjih okončin pri preiskovancih, zdravljenih s kanagliflozinom, v primerjavi s placebom v potekajoči študiji kardiovaskularnih dogodkov CANVAS, ki jo sponzorira imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Poleg tega je analiza potekajoče ledvične študije CANVAS-R, ki vključuje podobno populacijo kot študija CANVAS, pokazala številčno neravnovesje v zvezi z amputacijami.

Glede na informacije, ki jih je prejela agencija EMA, je neodvisni odbor za spremljanje podatkov za študiji CANVAS in CANVAS-R, ki ima dostop do nezakritih kardiovaskularnih izidov in podatkov o varnosti, priporočil, da se študija nadaljuje, da je treba uvesti ukrepe za zmanjševanje tega morebitnega tveganja in da je treba udeležence o tveganju ustrezno obvestiti.

Evropska komisija je 15. aprila 2016 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004. Odbor PRAC je bil zaprosen, da oceni vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo kanagliflozin. Ugotoviti je moral, ali gre za učinek razreda zdravil, in do 31. marca 2017 izdati priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti, in o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe teh zdravil.

Dne 2. maja 2016 so z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce slednje obvestili, da so v kliničnem preskušanju s kanagliflozinom opazili dvakrat večjo pojavnost amputacij spodnjih okončin (zlasti prstov). Poleg tega so poudarili, da je potrebno svetovati bolnikom o pomenu rutinske preventivne nege stopal. V sporočilu so zdravstvene delavce prosili, naj pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki napovedujejo amputacijo, razmislijo o prekinitvi zdravljenja.

Nadalje je odbor PRAC menil, da učinka razreda zdravil ni mogoče izključiti, ker imajo vsi zaviralci SGLT2 enak mehanizem delovanja, ker morebitni mehanizem, ki vodi do povečanega tveganja za amputacijo, ni znan in ker osnovnega vzroka, značilnega samo za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, ta trenutek ni mogoče določiti. Zato je Evropska komisija dne 6. julija 2016 zahtevala podaljšanje trenutnega postopka in vanj vključila vsa odobrena zdravila iz razreda zaviralcev SGLT2.

## **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC**

Potem ko je odbor PRAC pregledal vse razpoložljive podatke, je menil, da naraščajoče število podatkov o amputacijah v preskušanih CANVAS in CANVAS-R potrjujejo obstoj povečanega tveganja za amputacije pri kanagliflozinu. Ni namreč verjetno, da je razlika v tveganju za amputacijo, opažena pri kanagliflozinu v primerjavi s placebom, naključen izsledek. Odbor PRAC je menil tudi, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo omejitve pri zbiranju podatkov.

Odbor PRAC je prav tako menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilom, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda. Vsi člani razreda imajo enak način delovanja in osnovni mehanizem, ki bi bil specifičen za kanagliflozin, ni potrjen. Mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, torej še ni jasen.

Odbor PRAC je opozoril tudi, da se je povečano tveganje za amputacijo do zdaj pokazalo samo pri kanagliflozinu. Za dapagliflozin še vedno poteka velika študija kardiovaskularnih izidov (DECLARE), v zaključeni veliki študiji kardiovaskularnih dogodkov z empagliflozinom (EMPA-REG) pa amputacij niso sistematično beležili. Zato trenutno ni mogoče ugotoviti, ali je povečano tveganje za amputacijo učinek razreda zdravil ali ne.

Z upoštevanjem vseh predloženih podatkov in zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zgoraj navedenih zdravil ostaja pozitivno, vendar je menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za vse odobrene zaviralce SGLT2, in sicer je treba dodati informacije o tveganju za amputacije na spodnjih okončinah, v načrt za obvladovanje tveganja pa je

treba vključiti dodatne farmakovigilančne dejavnosti. V skladu z načrti bosta študiji CANVAS in CANVAS-R zaključeni leta 2017, študiji CREDENCE in DECLARE pa leta 2020. Končna analiza teh študij bo po razkritju zagotovila več informacij o razmerju med tveganji in koristmi zaviralcev SGLT2, zlasti o tveganju za amputacije spodnjih okončin.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

Odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravila, navedena v Prilogi A;

Odbor PRAC je proučil vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v povezavi s tveganjem za amputacijo spodnjih okončin pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) zaradi sladkorne bolezni tipa 2;

Odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o amputacijah iz preskušanj CANVAS in CANVAS-R potrjujejo, da zdravljenje s kanagliflozinom lahko prispeva k povečanemu tveganju za amputacijo spodnjih okončin, predvsem prstov;

Odbor PRAC je prav tako menil, da mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, še ni jasen;

Odbor PRAC je menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilom, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda;

Odbor PRAC je opozoril, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo določene omejitve pri zbiranju podatkov o teh dogodkih;

Odbor PRAC je zato menil, da je tveganje morda morebiten učinek razreda zdravil;

Ker poleg splošnih dejavnikov tveganja za amputacijo ni bilo mogoče določiti specifičnih dejavnikov tveganja, ki bi prispevali k dogodkom, je odbor PRAC priporočil, da je treba bolnikom svetovati rutinsko preventivno nego stopal in vzdrževanje primerne hidracije kot splošen nasvet za preprečevanje amputacije;

Odbor PRAC je torej menil, da je treba tveganje za amputacijo spodnjih okončin vključiti v informacije o zdravilu za vsa zdravila, navedena v Prilogi A, z opozorilom za zdravstvene delavce in bolnike o pomenu rutinske preventivne nege stopal. Opozorilo za kanagliflozin vključuje tudi informacije o tem, da je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki napovedujejo amputacijo, razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Za kanagliflozin so bile amputacije spodnjih okončin (zlasti prstov) kot neželeni učinek že vključene v informacije o zdravilu;

Odbor PRAC je menil tudi, da je treba zbrati dodatne informacije o amputacijah, in sicer z ustreznimi obrazci za poročila o primerih v kliničnih preskušanjih, vprašalniki za spremljanje primerov v obdobju trženja, uporabo seznamov prednostnih izrazov MedDRA za znake, ki napovedujejo amputacijo, in ustreznimi metaanalizami velikih študij, vključno s študijami kardiovaskularnih izidov. Vse načrte za obvladovanje tveganja je treba ustrezno posodobiti prek ustrezne vloge za spremembo, ki jo je treba predložiti najpozneje en mesec po sklepu Evropske komisije;

posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zaviralec SGLT2 in so navedena v Prilogi A, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu ter dodatne farmakovigilančne dejavnosti, vključene v načrt za obvladovanje tveganja.

Odbor PRAC je zato priporočil, da je potrebna sprememba pogojev dovoljenj za promet z zgornjimi zdravili, ki so navedena v Prilogi A, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

### **Mnenje CHMP**

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

### **Splošni zaključek**

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy.