

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 10 mg empaglifloosiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab laktoosmonohüdraati koguses, mis vastab 154,3 mg veevabale laktoosile.

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 25 mg empaglifloosiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab laktoosmonohüdraati koguses, mis vastab 107,4 mg veevabale laktoosile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargune kahvatukollane kaksikkumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „S10” ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo (tableti diameeter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne kahvatukollane kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „S25” ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo (tableti pikkus: 11,1 mm, tableti laius: 5,6 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

2. tüüpi suhkurtõbi

Jardiance on näidustatud ravile ebapiisavalt alluva 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanud patsientidele ning 10-aastastele ja vanematele lastele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- monoteraapiana, kui metformiin ei sobi talumatuse tõttu;
- lisaks teistele diabeediravimitele.

Olemasolevaid uuringuandmeid ravikombinatsioonide ning toimete kohta vere glükoosisisalduse kontrollile, kardiovaskulaarsetele ja renaalsetele toimetele ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

Südamepuudulikkus

Jardiance on näidustatud täiskasvanutele sümptomaatilise kroonilise südamepuudulikkuse raviks.

Krooniline neeruhaigus

Jardiance on näidustatud täiskasvanutele kroonilise neeruhaiguse raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

2. tüüpi suhkurtõbi

Soovitav algannus on 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas nii monoteeraapia korral kui ka täiendava preparaadina kombinatsioonis teiste diabeediravimitega. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini 10 mg annust üks kord ööpäevas ja kelle eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² ja kes vajavad paremat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada kuni 25 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 25 mg (vt allpool ja lõik 4.4).

Südamepuudulikkus

Soovitav annus on 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas.

Krooniline neeruhaigus

Soovitav annus on 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas.

Kõik näidustused

Kui empaglifloosiini kasutatakse kombineeritult sulfonüüluurea või insuliiniga, võib kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpoglükeemia riski (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Kui annus on vahele jäänud, tuleb see võtta niipea, kui see patsiendile meenub; samas, ühel päeval ei tohi võtta kahekordset annust.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Piiratud kogemuse tõttu ei tohi empaglifloosiiniga ravi alustada patsientidel, kellel on hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 20 ml / min / 1,73 m².

Patsientidel, kellel on eGFR < 60 ml / min / 1,73 m², on empaglifloosiini ööpäevane annus 10 mg.

Empaglifloosiini glükoosisisaldust vähendav efektiivsus väheneb neil 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kellel on eGFR < 45 ml / min / 1,73 m², ja tõenäoliselt puudub patsientidel, kellel on eGFR < 30 ml / min / 1,73 m². Seetõttu, kui eGFR väheneb alla 45 ml / min / 1,73 m², tuleb vajaduse korral kaaluda täiendavat glükoosisisaldust vähendavat ravi (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel suureneb empaglifloosiini ekspositsioon. Ravikogemus raske maksapuudulikkusega patsientidel on piiratud ja seega ei soovitata ravimit sellel patsiendirühmal kasutada (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine vanusest lähtuvalt ei ole vajalik. 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu kahanemise suuremat riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Soovitav algannus on 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini ja vajavad täiendavat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada kuni 25 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Andmed puuduvad laste kohta, kellel on eGFR < 60 ml / min / 1,73 m², ja alla 10-aastaste laste kohta.

Empaglifloosiini ohutus ja efektiivsus südamepuudulikkuse raviks või kroonilise neeruhaiguse raviks alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tableti võib sisse võtta koos toiduga või ilma ning tuleb koos veega tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Empaglifloosiini ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel (vt lõik 4.4 „Ketoatsidoos“).

Ketoatsidoos

SGLT2 inhibiitoritega, sh empaglifloosiiniga ravitud, suhkurtõvega patsientidel on teatatud ketoatsidoosi juhtudest (sh eluohtlikud ja surmaga lõppenud juhud). Paljudel juhtudel avaldus seisund atüüpiliselt – vere glükoosisisaldus suurenes vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas ketoatsidoosi esinemissagedus suureneb empaglifloosiini suuremate annuste kasutamisel. Kuigi ketoatsidoosi esineb suhkurtõbe mittepõdevatel patsientidel väiksema tõenäosusega, on ka neil teatatud ketoatsidoosi juhtudest.

Ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada järgmiste mittespetsiifiliste sümptomite tekkimisel: iiveldus, oksendamine, anoreksia, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus seisund, ebatavaline väsimus või unisus. Nende sümptomite tekkimisel tuleb patsiente sõltumata vere glükoosisaldusest viivitamatult hinnata ketoatsidoosi suhtes.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või diagnoositakse ketoatsidoos, tuleb empaglifloosiinravi viivitamatult peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse suure kirurgilise protseduuri või ägeda meditsiinilise haiguse tõttu. Nendel patsientidel soovitatakse ketoonide sisalduse jälgimist. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi empaglifloosiiniga võib taas alustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne empaglifloosiiniga ravi alustamist tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mis võivad olla ketoatsidoosi eelsoodumuseks.

Empaglifloosiini kasutamisel on täheldatud kauakestvat ketoatsidoosi ja pikaajalist glükosuuriat. Pärast empaglifloosiini kasutamise lõpetamist võib ketoatsidoos kesta kauem kui on ootuspärane plasma poolväärtusaja järgi (vt lõik 5.2). Kauakestva ketoatsidoosiga võivad olla seotud empaglifloosiinist sõltumatud tegurid, nagu insuliinipuudus.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk ketoatsidoosi tekkeks, sh beetarakkude väikese funktsionaalse reserviga patsiendid (nt madala C-peptiidide sisaldusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid või latentse autoimmuunse suhkurtõvega täiskasvanud (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) patsiendid või pankreatiidi anamneesiga patsiendid); patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toidutarbimist

või raskekujulist dehüdratsiooni; vähendatud insuliiniannusega patsiendid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tagajärjel. Sellistel patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

SGLT2 inhibiitoriga ravi taaslustamine patsientidel, kellel tekkis eelneva SGLT2 inhibiitoriga ravi ajal ketoatsidoos, ei ole soovitatav, v.a juhul, kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Jardiance'i ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidega tehtud kliiniliste uuringute programmi andmed näitasid, et võrreldes platseeboga suurenes ketoatsidoosi esinemine esinemissagedusega „sage“ patsientidel, kellele manustati lisaks insuliinile 10 mg ja 25 mg empaglifloosiini.

Neerupuudulikkus

Piiratud kogemuse tõttu ei tohi empaglifloosiiniga ravi alustada patsientidel, kellel on hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 20 ml / min / 1,73 m².

Patsientidel, kellel on eGFR < 60 ml / min / 1,73 m², on empaglifloosiini ööpäevane annus 10 mg (vt lõik 4.2).

Empaglifloosiini glükoosisisaldust vähendav efektiivsus sõltub neerufunktsioonist ja on vähenenud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kellel on eGFR < 45 ml / min / 1,73 m², ning tõenäoliselt puudub patsientidel, kellel on eGFR < 30 ml / min / 1,73 m² (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni soovatakse jälgida järgmiselt:

- Enne ravi alustamist empaglifloosiiniga ja perioodiliselt ravi ajal, see tähendab vähemalt üks kord aastas (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);
- Enne ravi alustamist mistahes muu täiendava ravimiga, mis võib neerufunktsiooni negatiivselt mõjutada.

Ringleva vere mahu vähenemise risk

SGLT2 inhibiitorite toimetehhanismist tulenevalt võib osmootse diureesiga kaasnev glükosuuria langetada mõnevõrra vererõhku (vt lõik 5.1). Seega tuleb ravimit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel võib empaglifloosiinist tingitud vererõhu langus olla ohtlik, näiteks teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega, antihüpertensiivsel ravil või 75-aastastel või vanematel patsientidel.

Vedelikukaotust põhjustada võivate seisundite korral (nt seedetrakti haigus) soovatakse empaglifloosiini kasutataval patsientidel hoolikalt jälgida keha vedelikusisaldust (füüsilise läbivaatuse, vererõhu mõõtmise või laborianalüüsides, sealhulgas hematokriti põhjal) ja elektrolüüte. Vedelikukao korrigeerimiseni soovatakse kaaluda empaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

Eakad

Empaglifloosiini toimet glükoosi eritamine uriini on seotud osmootse diureesiga, mis võib mõjutada organismi hüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu languse suuremat riski. Selles vanuserühmas esines empaglifloosiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes rohkem vere mahu langusega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb koosmanustamisel ravimitega, mis võivad põhjustada ringleva veremahu langust (nt diureetikumid, AKE inhibiitorid), pöörata erilist tähelepanu manustatavale vedeliku hulga.

Komplitseeritud kuseteedeinfektsioonid

Empaglifloosiiniga ravitud patsientidel on teatatud komplitseeritud kuseteede infektsioonidest, sh põelonefriit ja urosepsis (vt lõik 4.8). Komplitseeritud kuseteedeinfektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda empaglifloosiinravi ajutist katkestamist.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid, sh empaglifloosiini kasutanud nais- ja meespatsientidel on teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks). Tegemist on harvaesineva, kuid raske ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erüteem või turse genitaal- või lahklihiirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Jardiance'i võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Alajäsemete amputatsioonid

Pikaajalistes kliinilistes uuringutes ühe teise SGLT2 inhibiitoriga on täheldatud alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide sagenemist. Ei ole teada, kas tegemist on ravimrühmale omase toimega. Nagu kõiki suhkurtõvega patsiente, on ka empaglifloosiini võtvaid patsiente oluline nõustada ennetava jalahoolduse osas.

Maksakahjustus

Kliinilistes uuringutes on empaglifloosiiniga seoses kirjeldatud maksakahjustuse juhte. Põhjuslikku seost empaglifloosiini ja maksakahjustuse vahel ei ole tuvastatud.

Hematokriti suurenemine

Empaglifloosiinravi korral täheldati hematokriti suurenemist (vt lõik 4.8). Patsiente, kelle hematokrit suureneb märkimisväärselt, tuleb jälgida ja uurida hematoloogilise põhihaiguse suhtes.

Krooniline neeruhaigus

Albuminuuriaga patsiendid võivad saada empaglifloosiiniga ravist suuremat kasu.

Infiltreruv haigus või Takotsubo kardiomiopaatia

Infiltreruva haiguse või Takotsubo kardiomiopaatia patsiente ei ole spetsiaalselt uuritud. Seetõttu ei ole efektiivsus nendel patsientidel tõestatud.

Uriiniproovide analüüsimine

Oma toimemehhanismi tõttu sisaldab Jardiance'i kasutavate patsientide uriin glükoosi.

Mõju 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) analüüsi tulemustele

Glükeemilise kontrolli jälgimiseks ei soovitata kasutada 1,5-AG analüüsi, sest SGLT2 inhibiitoreid võtvatel patsientidel ei ole 1,5-AG mõõtmistulemused glükeemilise kontrolli hindamisel usaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks soovatakse kasutada mõnda muud meetodit.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Empaglifloziin võib soodustada tiasiidide ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ja võib suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained, näiteks sulfonüüluurea preparaadid, võivad suurendada hüpoglükeemia riski. Kui empaglifloziini kasutatakse koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, on võimalik, et hüpoglükeemia riski vähendamiseks tuleb insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toimed empaglifloziinile

In vitro andmete alusel võib arvata, et empaglifloziini peamine metabolismitee inimesel on glükuronidatsioon uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ja UGT2B7 poolt. Empaglifloziin on orgaaniliste anioonide transporterite OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3t, kuid mitte OAT1 ja OCT2, substraat. Empaglifloziin on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnanäärmevähi resistentsusproteiini substraat (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Empaglifloziini manustamine koos probenetsiidiga, mis on UGT ensüümide ja OAT3 inhibiitor, suurendas empaglifloziini maksimaalset plasmakonsentratsiooni (C_{max}) 26% ja kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC) 53%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

UGT indutseerimise toimet (nt rifampitsiini või fenütoiini indutseerivat toimet) empaglifloziinile ei ole uuritud. Efektiivsuse vähenemise riski tõttu ei ole soovitatav teadaolevalt UGT ensüüme indutseerivate ravimite samaaegne kasutamine. Nende UGT-ensüümide indutseerijate samaaegsel manustamisel on Jardiance ravitoime hindamiseks asjakohane jälgida glükeemilist kontrolli.

Koostoimeuuring gemfibrosiiliga, mis on transporterite OAT3 ja OATP1B1/1B3 *in vitro* inhibiitor, näitas koosmanustamise järgset empaglifloziini C_{max} suurenemist 15% ja AUC suurenemist 59% võrra. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Transporterite OATP1B1/1B3 inhibeerumine koos rifampitsiiniga manustamisel suurendas empaglifloziini C_{max} väärtust 75% ja AUC väärtust 35%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

P-gp inhibiitori verapamiili samaaegne kasutamine või mittekasutamine ei mõjutanud empaglifloziini ekspositsiooni, mis näitab, et P-gp inhibeerimine ei avalda kliiniliselt olulist toimet empaglifloziinile.

Koostoimeuuringud annavad alust arvata, et metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, varfariini, verapamiili, ramipriili, simvastatiini, torasemiidi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta empaglifloziini farmakokineetikat.

Empaglifloziini toime teistele ravimitele

Empaglifloziin võib suurendada liitiumi eritumist neerude kaudu ja vere liitiumisisaldus võib väheneda. Pärast empaglifloziiniga ravi alustamist ja annuse muutmist tuleb seerumi liitiumisisaldust sagedamini jälgida. Liitiumi kontsentratsiooni jälgimiseks seerumis suuunake patsient liitiumi määranud arsti poole.

In vitro uuringute põhjal ei inhibeeri, inaktiveeri ega indutseeri empaglifloosiin CYP450 isovorme. Empaglifloosiin ei inhibeeri ensüümi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ega UGT2B7. Seetõttu peetakse vähetõenäoliseks CYP450 ja UGT peamiste isovormidega seotud ravimitevaheliste koostoimete teket empaglifloosiini kasutamisel koos nende ensüümide substraatidega.

Empaglifloosiin ei inhibeeri terapeutiliste annuste juures P-gp-d. *In vitro* uuringute põhjal peetakse koostoimete teket empaglifloosiini ja P-gp substraadiks olevate toimeainete vahel vähetõenäoliseks. Samaaegne manustamine P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini AUC väärtust 6% ja C_{max} väärtust 14%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Empaglifloosiin ei inhibeeri kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide juures *in vitro* inimese orgaaniliste anioonide transportereid OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, mistõttu peetakse ravimitevahelisi koostoimeid nende orgaaniliste anioonide transporterite substraatidega vähetõenäoliseks.

Tervetel vabatahtlikel tehtud koostoimeuuringud annavad alust arvata, et empaglifloosiin ei oma kliiniliselt olulist toimet metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, simvastatiini, varfariini, ramipriili, digoksiini, diureetikumide ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Empaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et empaglifloosiin läbib hilises gestatsiooniperioodis platsentat väga piiratud hulgal, kuid loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet varasele embrüonaalsele arengule. Loomkatsed on näidanud kõrvaltoimete esinemist sünnijärgses arengus (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on raseduse ajal soovitatav Jardiance'i kasutamist vältida.

Imetamine

Andmed empaglifloosiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et empaglifloosiini eritub piima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Jardiance'i ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Uuringuid Jardiance'i toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jardiance mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel soovitatakse autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal rakendada ettevaatusabinõusid hüpoglükeemia vältimiseks, eriti kui Jardiance'i kasutatakse koos sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

2. tüüpi suhkurtõbi

Empaglifloosiini kliinilistes ohutusuuringutes osales kokku 15 582 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest 10 004 patsiendile manustati empaglifloosiini kas ainsa ravimina või kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea, pioglitasoni, DPP-4 inhibiitori või insuliiniga.

Kuues 18 kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringus osales 3534 patsienti, kellest 1183 said ravi platseeboga ja 2351 empaglifloosiiniga. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus empaglifloosiiniga ravitud patsientidel oli sarnane platseebot saanud patsientidega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime empaglifloosiini kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga oli hüpoglükeemia (vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi).

Südamepuudulikkus

Uuringutesse EMPEROR kaasati südamepuudulikkuse ja kas vähenenud väljutusfraktsiooniga (N = 3726) või säilinud väljutusfraktsiooniga (N = 5985) patsiendid, keda raviti empaglifloosiini 10 mg annusega või kes said platseebot. Ligikaudu pooltel patsientidel oli 2. tüüpi suhkurtõbi. Uuringute EMPEROR-Reduced ja EMPEROR-Preserved koondandmete põhjal oli kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime oli ringleva vere mahu vähenemine (empaglifloosiini 10 mg annusega 11,4%, platseeboga 9,7%).

Krooniline neeruhaigus

Uuringusse EMPA-KIDNEY kaasati kroonilise neeruhaigusega patsiendid (N = 6609), keda raviti kas empaglifloosiini 10 mg annusega või kes said platseebot. Ligikaudu 44% patsientidest oli 2. tüüpi suhkurtõbi. Uuringus EMPA-KIDNEY olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed podagra (empaglifloosiini puhul 7,0% vs. platseebo puhul 8,0%) ja äge neerukahjustus (empaglifloosiini puhul 2,8% vs. platseebo puhul 3,5%), millest teatati sagedamini platseebot saanud patsientidel.

Empaglifloosiini üldine ohutusprofiil oli kõigi uuritud näidustuste puhul enamasti sarnane.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis (tabel 1) on organsüsteemi klasside ja MedDRA eelisteminete kaupa loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati platseebokontrolliga uuringutes empaglifloosiini saanud patsientidel.

Kõrvaltoimed on loetletud absoluutse esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Platseebokontrolliga uuringutest ja turuletulekujärgsetest kogemustest pärinevate kõrvaltoimete (MedDRA) tabel.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid ^a Kuseteede infektsioonid (sh põelonefriit ja urosepsis) ^a		Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)*	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpodükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) ^a	Janu	Ketoatsidoos*		
<i>Seedetrakti häired</i>		Kõhukinnisus			
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kihelus (üldine) Lööve	Urtikaaria Angioödeem		
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Ringleva vere mahu vähenemine ^a				
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Sagenenud urineerimine ^a	Düsuuria		Tubulointerstitiaalne nefriit
<i>Uuringud</i>		Lipiidide sisalduse tõus seerumis ^a	Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ^a Hematokriti suurenemine ^a		

^a Lisateavet vt alljärgnevatest alalõikudest.

* Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpodükeemia

Hüpodükeemia esinemissagedus sõltus vastavates uuringutes kasutatud foonravist ja oli empaglifloosiini ja platseebo korral sarnane monoterapia rühmade, lisatuna metformiinile, lisatuna pioglitazonile koos metformiiniga või ilma, lisatuna linagliptiinile ja metformiinile, standardravi täiendusena ning empaglifloosiini kombineerimisel metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel võrreldes empaglifloosiini ja metformiini monoterapiat saanud patsientidega. Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosiini kasutati lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale (empaglifloosiin 10 mg: 16,1%, empaglifloosiin 25 mg: 11,5%, platseebo: 8,4%), lisaks basaalsuliinile koos metformiiniga või ilma metformiinita ja koos sulfonüüluureaga või ilma sulfonüüluureata (empaglifloosiin 10 mg: 19,5%, empaglifloosiin 25 mg: 28,4%, platseebo: 20,6% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg: 36,1% ja 25 mg: 36,1%, platseebo: 35,3% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul) ja lisaks MDI insuliinile koos metformiiniga või ilma metformiinita (empaglifloosiin 10 mg: 39,8%, empaglifloosiin 25 mg: 41,3%, platseebo: 37,2% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg: 51,1%, empaglifloosiin 25 mg: 57,7%, platseebo: 58% kogu 52-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Kui neid kasutati südamepuudulikkuse uuringutes EMPEROR lisaks sulfonüüluureale või insuliinile, täheldati hüpoglükeemiat sarnase esinemissagedusega (empaglifloosiini 10 mg annusega 6,5%, platseeboga 6,7%).

Raske hüpoglükeemia (juhud, mille puhul on vajalik kõrvalabi)

Empaglifloosiini kasutamisel ei täheldatud raske hüpoglükeemia sagenemist platseeboga võrreldes, kui ravimit kasutati monoteraapiana, täiendava ravimina lisaks metformiinile, lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale või lisaks pioglitazonile koos metformiiniga või ilma, lisatuna linagliptiinile ja metformiinile, standardravi täiendusena ning empaglifloosiini kombineerimisel metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel võrreldes empaglifloosiini ja metformiini monoteraapiat saanud patsientidega. Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks basaalinisuliinile kas koos metformiiniga või ilma metformiinita ja kas koos sulfonüüluureaga või ilma sulfonüüluureata (empaglifloosiin 10 mg: 0%, empaglifloosiin 25 mg: 1,3%, platsebo: 0% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliini ei olnud võimalik kohandada; empaglifloosiin 10 mg: 0%, empaglifloosiin 25 mg: 1,3%, platsebo 0% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul) ja lisaks MDI insuliinile koos metformiiniga või ilma metformiinita (empaglifloosiin 10 mg: 0,5%, empaglifloosiin 25 mg: 0,5%, platsebo: 0,5% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg: 1,6%, empaglifloosiin 25 mg: 0,5%, platsebo: 1,6% kogu 52-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Südamepuudulikkuse uuringutes EMPEROR täheldati suhkurtõbe põdevatel patsientidel rasket hüpoglükeemiat sarnase esinemissagedusega, kui neid raviti lisaks sulfonüüluureale või insuliinile empaglifloosiiniga ja platseebot saanud patsientidel (empaglifloosiini 10 mg annusega 2,2%, platseeboga 1,9%).

Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid

Tupekandidiaasi, vulvovaginiiti, balaniiti ja teisi genitaalinfektsioone kirjeldati empaglifloosiiniga ravitud patsientidel sagedamini (empaglifloosiin 10 mg: 4,0%, empaglifloosiin 25 mg: 3,9%) kui platseebot saanud patsientidel (1,0%). Neid infektsioone kirjeldati platseeboga võrreldes sagedamini empaglifloosiiniga ravitud naistel. Meestel ei olnud erinevus nii selgelt väljendunud. Genitaalinfektsioonid olid kerged või mõõdukad.

Südamepuudulikkuse uuringutes EMPEROR (empaglifloosiiniga ravi vs. platsebo) oli nende infektsioonide esinemissagedus suhkurtõvega patsientidel suurem (empaglifloosiini 10 mg annusega 2,3%, platseeboga 0,8%) kui suhkurtõbe mittepõdevatel patsientidel (empaglifloosiini 10 mg annusega 1,7%, platseeboga 0,7%).

Samaaegselt suguelundite infektsioonidega on teatatud fimoosi / omandatud fimoosi juhtudest ja mõnel juhul oli vajalik ümberlõikamine.

Sagenenud urineerimine

Sagenenud urineerimist (sh eelnevalt määratletud kriteeriume nagu sage urineerimine, liigne urineerimine ja öine urineerimine) kirjeldati empaglifloosiiniga ravitud patsientidel sagedamini (empaglifloosiin 10 mg: 3,5%, empaglifloosiin 25 mg: 3,3%) kui platseebot saanud patsientidel (1,4%). Sagenenud urineerimine oli enamasti kerge või mõõduka raskusega. Teatatud öise urineerimise esinemissagedus oli platseeborühmas ja empaglifloosiinirühmas sarnane (<1%).

Südamepuudulikkuse uuringutes EMPEROR täheldati sagenenud urineerimist empaglifloosiiniga ravitud ja platseebot saanud patsientidel sarnase esinemissagedusega (empaglifloosiini 10 mg annusega 0,9%, platseeboga 0,5%).

Kuseteede infektsioon

Kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus oli platseeborühmaga võrreldes sarnane empaglifloosiini 25 mg annust kasutanud patsientidel (7,0% ja 7,2%) ja kõrgem empaglifloosiini 10 mg annust kasutanud patsientidel (8,8%). Sarnaselt platseeborühmaga kirjeldati kuseteede infektsioone sagedamini neil empaglifloosiini saanud patsientidel, kellel on anamneesis

kroonilised või korduvad kuseteede infektsioonid. Kuseteede infektsiooni raskus (kerge, mõõdukas, raske) oli empaglifloosiini ja platseebot saanud patsientidel sarnane. Kuseteede infektsioone kirjeldati platseeboga võrreldes sagedamini empaglifloosiiniga ravitud naistel. Meestel erinevus puudus.

Ringleva vere mahu kahanemine

Ringleva vere mahu kahanemise (sh eelnevalt määratletud kriteeriumid nagu (ambulatoorselt mõõdetud) vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus, dehüdratsioon, hüpotensioon, hüpovoleemia, ortostaatiline hüpotensioon ja sünkoop) üldine esinemissagedus oli empaglifloosiiniga ravitud patsientidel (empaglifloosiin 10 mg: 0,6%, empaglifloosiin 25 mg: 0,4%) ja platseebot saanud patsientidel (0,3%) sarnane. Ringleva vere mahu kahanemise esinemissagedus oli platseeborühmaga (2,1%) võrreldes suurem empaglifloosiini 10 mg (2,3%) või empaglifloosiini 25 mg (4,3%) saanud 75-aastastel ja vanematel patsientidel.

Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine

Patsientide arv, kellel esines vere kreatiniinisalduse suurenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, oli empaglifloosiini ja platseebo rühmades sarnane (vere kreatiniinisalduse suurenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,6%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0,1%; platseeborühmas 0,5%; glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,1%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0%; platseeborühmas 0,3%).

Kreatiniinisalduse esialgne suurenemine ja hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse esialgne vähenemine patsientidel, keda raviti empaglifloosiiniga, olid pideva ravi puhul üldiselt mööduvad või taandusid ravi lõpetamisel.

Samamoodi vähenes uuringus EMPA-REG OUTCOME empaglifloosiiniga ravitud patsientidel algne eGFR (keskmine 3 ml/min/1,73 m²). Seejärel jäi eGFR jätkuravi ajal püsima. Keskmine eGFR vähenes ravieelsele tasemele pärast ravi lõpetamist, mis viitab sellele, et ägedatel hemodünaamilistel muutustel võib olla oma roll neerufunktsiooni muutustes. Seda nähtust on täheldatud ka südamepuudulikkuse uuringutes EMPEROR ja uuringus EMPA-KIDNEY.

Lipiidide sisalduse suurenemine seerumis

Keskmsed protsentuaalsed muutused võrreldes ravieelsega olid empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuste puhul võrreldes platseeboga järgmised: üldkolesterool 4,9% ja 5,7% versus 3,5%; HDL-kolesterool 3,3% ja 3,6% versus 0,4 %; LDL-kolesterool 9,5% ja 10,0% versus 7,5%; triglütseriidid 9,2% ja 9,9% versus 10,5%.

Hematokriti suurenemine

Hematokriti keskmised muutused võrreldes ravieelsega olid empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuste puhul vastavalt 3,4% ja 3,6% võrreldes 0,1%-ga platseebo puhul. Uuringus EMPA-REG Outcome liikusid hematokriti väärtused pärast 30-päevast ravijärgset järelkontrolliperioodi ravieelseste väärtuste suunas.

Lapsed

Uuringus DINAMO raviti 157 2. tüüpi suhkurtõvega 10-aastast ja vanemat last, neist 52 patsienti said empaglifloosiini, 52 linagliptiini ja 53 platseebot (vt lõik 5.1).

Platseebokontrolliga faasis oli ravimi kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime hüpoglükeemia, mida esines empaglifloosiiniga ravi koondrühmas sagedamini kui platseebot saanud rühmas (empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuste koondandmed: 23,1%, platseebo: 9,4%). Ükski neist juhtudest ei olnud raske ega vajanud meditsiinilist abi.

Üldiselt sarnanes ohutusprofiil lastel 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles tervetele vabatahtlikele manustati ühekordselt kuni 800 mg empaglifloosiini ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele mitme päeva jooksul kuni 100 mg empaglifloosiini, puudusid toksilised toimed. Empaglifloosin suurendas glükoosi eritumist uriiniga, põhjustades uriinihulga suurenemist. Uriinihulga täheldatud suurenemine ei olnud annussõltuv ega kliiniliselt oluline. Inimestel üle 800 mg annustega kogemus puudub.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliinilisele seisundile vastavat ravi. Empaglifloosiini eemaldamist hemodialüüsiga ei ole uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diabeedi raviks kasutatavad ained, naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitorid; ATC-kood: A10BK03

Toimemehhanism

Empaglifloosin on pöörduva toimega väga tugev (IC_{50} 1,3 nmol) ja selektiivne konkureeriv naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2; sodium-glucose co-transporter 2) inhibiitor. Empaglifloosin ei inhibeeri teisi glükoositransportereid, mis on olulised glükoosi transportimiseks perifeersetesse kudedesse, ja on 5000 korda selektiivsem SGLT2 kui SGLT1 suhtes, mis on peamine glükoosi imendumisega seotud transporter soolestikus. Transporter SGLT2 on tugevalt ekspresseeritud neerudes, samas teistes kudedes ekspressioon puudub või on väga väike. SGLT2 kui peamine transporter on vastutav glükoosi glomerulaarfiltratsioonist tagasi vereringesse imendumise eest. 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel filtreerub ja imendub tagasi suurem kogus glükoosi.

Empaglifloosin parandab 2. tüüpi suhkurtõve korral glükeemilist kontrolli, vähendades glükoosi tagasiimendumist neerudes. Selle glükureetilise mehhanismiga neerude kaudu eritatava glükoosi hulk sõltub vere glükoosisisaldusest ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusest (GFR). SGLT2 inhibeerimine 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel põhjustab liigse glükoosi eritumist uriini. Peale selle suureneb empaglifloosiinravi alustamisel naatriumi eritus, mis põhjustab osmootset diureesi ja intravaskulaarse veremahu langust.

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel suureneb glükoosi eritamine uriiniga kohe pärast empaglifloosiini esimese annuse manustamist ja püsib kogu 24tunnise annustamisintervalli ajal. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga püsis ka 4. ravinädala lõpus, olles keskmiselt ligikaudu 78 g ööpäevas. Glükoosi uriiniga eritumise suurenemise tagajärjel vähenes koheselt 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust.

Empaglifloosin parandab nii paastu- kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Empaglifloosiini toime ei sõltu beetarakkude funktsioonist ega insuliini sekretsioonist ning see tähendab madalat hüperglükeemiariski. Empaglifloosiiniga täheldati beetarakkude töö surrogaatmarkerite, sealhulgas homeostaasi hindamismudeli β (HOMA- β ; *Homeostasis Model Assessment* β) paranemist. Peale selle põhjustab glükoosi eritumine uriiniga kalorikaotust, millega kaasneb keha rasvasisalduse vähenemine ja kehakaalu vähenemine. Empaglifloosiinist tingitud glükosuriaga kaasneb diurees, mis võib anda püsiva mõõduka vererõhulanguse.

Empaglifloosin vähendab ka naatriumi reabsorptsiooni ja suurendab renaalsetesse tuubulitesse jõudva naatriumi hulka. See võib mõjutada mitmeid füsioloogilisi funktsioone, sh, kuid mitte ainult,

suurendada tubuloglomerulaarset tagasisidet ja vähendada intraglomerulaarset survet, vähendades südame eel- ja järelkoormust, sümpaatilist aktiivsust ja vähendades survet vasaku vatsakese seinale, mida tõestavad väiksemad NT-proBNP väärtused, millel võib olla soodne toime südame remodelleerimisele, südame täitumisrõhkudele ja diastoolsele funktsioonile, samuti neerude struktuuri ja funktsiooni säilimisele. Muud toimed, nt hematokriti väärtuse suurenemine, kehakaalu vähenemine ja vererõhu langus, võivad veelgi kaasa aidata südamele ja neerudele avalduvale kasulikule toimele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

2. tüüpi suhkurtõbi

Nii glükoosisisalduse kontrolli parandamine kui ka kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamine moodustavad olulise osa 2. tüüpi suhkurtõve ravist.

Glükeemilist efektiivsust ja kardiovaskulaarseid tulemusnäitajaid hinnati kokku 12 topeltpimedas platseebo ja toimiva ravimiga kontrollitud kliinilises uuringus ravitud 14 663 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, kellest 9295 said empaglifloosiini (empaglifloosiin 10 mg: 4165 patsienti; empaglifloosiin 25 mg: 5130 patsienti). Viies uuringus oli ravikestus 24 nädalat, kuid nii nende uuringute jätkuosades kui ka teistes uuringutes raviti patsiente empaglifloosiiniga kuni 102 nädalat.

Empaglifloosiini monoterapia ja kombineeritud ravi metformiini, pioglitazoni, sulfonüüluurea, DDP-4 inhibiitorite või insuliiniga kutsus esile kliiniliselt olulise HbA1c, paastu plasma glükoosisisalduse (FPG, *fasting plasma glucose*), kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtuste paranemise. Empaglifloosiini 25 mg annuse manustamisel saavutati suuremal hulgal patsientidest HbA1c sihtväärtus (alla 7%) ja erakorralisi vahendeid vere glükoosisisalduse alandamiseks oli vaja väiksemal hulgal patsientidel võrreldes empaglifloosiini 10 mg annuse ja platseeboga. Algtaseme suurema HbA1c väärtusega kaasnes suurem HbA1c langus. Peale selle vähendas standardravile lisatud empaglifloosiin 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel kardiovaskulaarset suremust.

Monoterapia

Empaglifloosiini monoterapia efektiivsust ja ohutust hinnati 24-nädalases topeltpimedas platseebo ja toimiva ravimiga kontrollitud uuringus seni ravi mitte saanud patsientidel. Empaglifloosiinraviga saavutati statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 2) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine.

Eelnevalt määratletud analüüs HbA1c algväärtusega $\geq 8,5\%$ patsientidel ($N=201$) näitas, et ravi vähendas algväärtusega võrreldes HbA1c väärtust empaglifloosiini 10 mg annuse rühmas 1,44%, empaglifloosiini 25 mg annuse rühmas 1,43% ja sitagliptiini rühmas 1,04% ning suurendas HbA1c väärtust platseeborühmas 0,01%.

Selle uuringu topeltpimedas platseebokontrolliga jätkuosas püsisid HbA1c, kehakaalu ja vererõhu langused 76. nädalani.

Tabel 2. Empaglifloosiini monoterapia 24-nädalase platseebokontrolliga uuringu efektiivsustulemused.^a

	Platseebo	Jardiance		Sitagliptiin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Algväärtus (keskmine)	7,91	7,87	7,86	7,85
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Kehakaal (kg)				
Algväärtus (keskmine)	78,23	78,35	77,80	79,31
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
Süstoolne vererõhk (mmHg)⁴				
Algväärtus (keskmine)	130,4	133,0	129,9	132,5
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vereglükoosisalduse alandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ 95% CI

⁴ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhuväärtust alandavate ravimite kasutuse toime kõrvaldamist.

* p-väärtus <0,0001

Kombinatsioonravi

Empaglifloosiin täiendava ravimina lisaks metformiinile, sulfonüüluureale, pioglitagoonile

Empaglifloosiini kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile, metformiinile ja sulfonüüluureale või pioglitagoonile kas koos metformiiniga või ilma metformiinita saavutati statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) HbA1c väärtuse ja kehakaalu vähenemine platseeboga võrreldes (tabel 3). Lisaks sellele saavutati platseeboga võrreldes kliiniliselt tähenduslik FPG ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine.

Uuringu topeltpimedas platseebokontrolliga jätkuosas püsisid HbA1c, kehakaalu ja vererõhu langused 76. nädalani.

Tabel 3. 24-nädalase platseebokontrolliga uuringute efektiivsustulemused.^a

Kasutamine täiendava ravimina lisaks metformiinile			
	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,90	7,94	7,86
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	79,73	81,59	82,21
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,6	129,6	130,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Kasutamine täiendava ravina lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale			
	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,15	8,07	8,10
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	76,23	77,08	77,50
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,8	128,7	129,3
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,4	-4,1	-3,5

Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Kasutamine täiendava ravimina lisaks pioglitasonile ± metformiinile			
	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,16	8,07	8,06
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	7,7	24	30
N	165	165	168
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	78,1	77,97	78,93
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,34	-1,62	-1,47
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Süstoolne vererõhk (mmHg)³			
Algväärtus (keskmine)	125,7	126,5	126
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,7	-3,1	-4,0
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise veresuhkrualandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist.

* p-väärtus <0,0001

Kombinatsioonis metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel

Varem ravi mittesaanud patsientidel viidi empaglifloosiini efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks läbi faktoriaalse ülesehitusega 24-nädalat kestnud uuring. Ravi empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooniga (annustes 5 mg ja 500 mg; 5 mg ja 1000 mg; 12,5 mg ja 500 mg ning 12,5 mg ja 1000 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) andis tulemuseks HbA1c statistiliselt olulise paranemise (tabel 4) ning viis suurema FPG vähenemise (võrreldes monoteeraapiatega) ning kehakaalu languseni (võrreldes metformiiniga).

Tabel 4. Efektiivsusnäitajad 24. nädalal; empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni ning individuaalsete koostisosade võrdlus^a

	Empaglifloosiin 10 mg ^b			Empaglifloosiin 25 mg ^b			Metformiin	
	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	metfor- miinita	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	metfor- miinita	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Algväärtus (keskmine)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Muutus algväärtusest ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vs. empa (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Vs. met (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformiin; empa = empaglifloosiin

¹ Keskmine kohandatud algväärtusele

^a Analüüsid teostati täisanalüüsiandmestikul (FAS); analüüsimisel lähtuti täheldatud juhtudest

^b Metformiiniga samaaegsel manustamisel anti kahes võrdseteks osadeks jaotatud annuses ööpäevas

^c Anti kahes võrdseteks osadeks jaotatud annuses ööpäevas

* HbA1c $p \leq 0,0062$

Empaglifloosiin patsientidel, kelle haigus ei allunud piisavalt metformiin- ja linagliptiinravile

Patsientidel, kelle haigus ei allunud metformiini ja linagliptiini 5 mg annuse kasutamisel piisavalt ravile, andis ravi nii 10 mg kui 25 mg empaglifloosiini annusega tulemuseks statistiliselt olulise ($p < 0,0001$) languse nii HbA1c sisalduses kui kehakaalus (tabel 5) platseeboga võrreldes. Lisaks vähenes ka FPG ning süstoolne ja diastoolne vererõhk platseeboga võrreldes kliiniliselt olulisel määral.

Tabel 5. 24-nädalase platseebokontrolliga uuringu efektiivsusnäitajad patsientidel, kelle haigus ei allunud metformiini ja linagliptiini 5 mg annuse kasutamisel piisavalt ravile

Kasutamine täiendava ravimina lisaks metformiinile ja 5 mg linagliptiinile			
	Platseebo⁵	Empaglifloosiin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Algväärtus (keskmine)	7,96	7,97	7,97
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,14	-0,65	-0,56
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
HbA1c ≥7% algväärtuselt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Kehakaal (kg)³			
Algväärtus (keskmine)	82,3	88,4	84,4
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Süstoolne vererõhk (mmHg)⁴			
Algväärtus (keskmine)	130,1	130,4	131,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² Statistilist olulisust ei ole hinnatud; ei kuulu teiseste tulemusnäitajate järjestikuste analüüsimisprotseduuride hulka

³ FAS-i (OC) MMRM mudel hõlmas ravieelset HbA1c-d, ravieelset eGFR-i (MDRD), geograafilist piirkonda, visiiti, ravi ning visiiditi ravi interaktsiooni. Kehakaaluks märgiti ravieelsed näitajad.

⁴ MMRM mudelis olid SBP ja ravieelne HbA1c lineaarsed ühismuutujad ning ravieelne eGFR, geografiline piirkond, visiit ning visiiditi ravi interaktsioon fikseeritud näitajad.

⁵ Platseeborühma randomiseeritud patsiendid said platseebot ja lisaks sellele linagliptiini annuses 5 mg koos metformiini taustaraviga

⁶ Empaglifloosiini 10 mg või 25 mg rühma randomiseeritud patsiendid said empaglifloosiini annuses 10 mg või 25 mg ja linagliptiini annuses 5 mg koos metformiini taustaraviga

* p-väärtus < 0,0001

Patsientide eelmääratletud alarühmas, kus uuritavate HbA1c algväärtus oli 8,5% või rohkem, oli HbA1c muutus võrreldes algväärtusega empaglifloosiini 10 mg või 25 mg annuse 24-nädalasel kasutamisel platseeboga võrreldes -1,3% (p < 0,0001).

24 kuu andmed, kui metformiinile lisati empaglifloosiini, võrreldes glimepiriidiga

Uuringus, milles võrreldi empaglifloosiini 25 mg annuse ja glimepiriidi (kuni 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel ainult metformiiniga ei olnud saavutatud küllaldast vere glükoosisalduse kontrolli, saadi üks korda ööpäevas kasutatud empaglifloosiinraviga glimepiriidiga võrreldes suurem HbA1c vähenemine (tabel 6) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine. Kord ööpäevas manustatava empaglifloosiiniga saadi statistiliselt oluline kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine, hüpotglükeemiat esines glimepiriidiga võrreldes statistiliselt oluliselt väiksemal osal patsientidest (2,5% empaglifloosiini ja 24,2% glimepiriidi rühmas, p<0,0001).

Tabel 6. 104. nädala efektiivsustulemused toimiva ravimiga kontrollitud uuringus, milles omavahel võrreldi empaglifloosiini ja glimepiriidi kasutamist täiendava ravina lisaks metformiinile.^a

	Empaglifloosiin 25 mg	Glimepiriid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Algväärtus (keskmine)	7,92	7,92
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,66	-0,55
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	33,6	30,9
N	765	780
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	82,52	83,03
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-3,12	1,34
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Süstoolne vererõhk (mmHg)²		
Algväärtus (keskmine)	133,4	133,5
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-3,1	2,5
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vere glükoosisalduse alandaja kasutamist.

^b Kuni 4 mg glimepiriidi

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist

* p-väärtus <0,0001 samaväärsuse korral ja p-väärtus = 0,0153 paremuse korral

** p-väärtus <0,0001

Täiendava ravimina lisaks insuliinile

Empaglifloosiin täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina mitu korda ööpäevas manustatavale

insuliinile koos samaaegse metformiiniga või ilma hinnati 52-nädalases topeltpimedas

platseebokontrolliga uuringus. Esimese 18 nädala ja viimase 12 nädala jooksul hoiti insuliiniannus

stabiilsena, kuid 19. kuni 40. nädalal korrigeeriti insuliini annuseid, et saavutada söögieelne

veresuhkur <100 mg/dl [5,5 mmol/l] ja söögijärgne veresuhkur <140 mg/dl [7,8 mmol/l].

18. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 7).

52. nädalaks oli empaglifloosiinraviga saavutatud statistiliselt oluline HbA1c langus ja insuliinivajaduse vähenemine võrreldes platseeboga ning FPG ja kehakaalu langus.

Tabel 7. Efektiivsustulemused 18. ja 52. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks insuliini mitmekordsele manustamisele ööpäevas koos metformiiniga või ilma.

	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) 18. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,39	8,29
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) 52. nädalal²			
Algväärtus (keskmine)	8,25	8,40	8,37
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal 52. nädalal (%)	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insuliiniannus (IU ööpäevas) 52. nädalal²			
Algväärtus (keskmine)	89,94	88,57	90,38
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	10,16	1,33	-1,06
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-8,83 [#] (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Kehakaal (kg) 52. nädalal²			
Algväärtus (keskmine)	96,34	96,47	95,37
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,44	-1,95	-2,04
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² 19.–40. nädalal: ravieesmärgiga raviskeem insuliiniannuse kohandamiseks, et saavutada eelnevalt määratletud veresuhkru sihtväärtused (söögieelne veresuhkur <100 mg/dl (5,5 mmol/l), söögijärgne <140 mg/dl (7,8 mmol/l)).

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus = 0,0003

*** p-väärtus = 0,0005

p-väärtus = 0,0040

Empaglifloosiin lisaks baasinsuliinile

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina lisaks baasinsuliinile koos samaaegse metformiiniga ja/või sulfonüüluureaga või ilma metformiinita ja/või sulfonüüluureata hinnati 78-nädalases topeltblindas platseebokontrolliga uuringus. Esimese 18 nädala jooksul hoiti insuliiniannus stabiilsena, kuid järgneva 60 nädala jooksul annust korrigeeriti, et saavutada FPG <110 mg/dl.

18. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine (tabel 8).

78. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine ja insuliiniannuse vähenemine võrreldes platseeboga. Lisaks alanesisid empaglifloosiiniga FPG, kehakaal ja vererõhk.

Tabel 8. Efektiivsustulemused 18. ja 78. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks baasinsuliinile koos metformiiniga või sulfonüüluureaga või ilma metformiini või sulfonüüluureata.^a

	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg	Empaglifloosiin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) 18. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,10	8,26	8,34
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) 78. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,09	8,27	8,29
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Baasinsuliini annus 78. nädalal (RÜ ööpäevas)			
Algväärtus (keskmine)	47,84	45,13	48,43
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	5,45	-1,21	-0,47
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*) - ravi lõpetajad, kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise veresuhkrualandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus <0,025

Neerupuudulikkusega patsiendid, platseebokontrolliga andmed 52. nädalal

Neerupuudulikkusega patsientidel uuriti empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina lisaks muule diabeediravile 52-nädalasest topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus.

Empaglifloosiinraviga saavutati 24. nädalal platseeboga võrreldes HbA1c statistiliselt oluline vähenemine (tabel 9) ja FPG kliiniliselt tähenduslik paranemine. HbA1c, kehakaalu ja vererõhu näitajate paranemine püsis 52. nädalani.

Tabel 9. 24. nädala tulemused empaglifloosiini kasutamise kohta neerupuudulikkusega 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel platseebokontrollitud uuringus.^a

	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg	Empaglifloosiin 25 mg	Platseebo	Empaglifloosiin 25 mg
	eGFR ≥60 kuni <90 ml/min/1,73 m ²		eGFR ≥30 kuni <60 ml/min/1,73 m ²		
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Algväärtus (keskmine)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
HbA1c ≥7% algtasemelt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Kehakaal (kg)²					
Algväärtus (keskmine)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
Süstoolne vererõhk (mmHg)²					
Algväärtus (keskmine)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vere glükoosisalduse alandaja kasutamist.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri tõttu ei ole statistilist olulisust hinnatud.

* p<0,0001

Kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus EMPA-REG-OUTCOME võrreldi 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel standardravile lisatud empagliflosiini 10 mg ja 25 mg annuseid (koondandmed) platseeboga. Kokku raviti 7020 patsienti (empagliflosiin 10 mg: 2345; empagliflosiin 25 mg: 2342; platseebo: 2333), keda jälgiti keskmiselt 3,1 aasta jooksul. Keskmine vanus oli 63 aastat, keskmine HbA1c oli 8,1% ja 71,5% patsientidest olid meessoost. Uuringu alguses kasutas 74% patsientidest metformiini, 48% insuliini ja 43% sulfonüüluureat. Ligikaudu pooltel patsientidest (52,2%) oli eGFR 60...90 ml/min/1,73 m²; 17,8%-l patsientidest 45...60 ml/min/1,73 m² ja 7,7%-l patsientidest 30...45 ml/min/1,73 m².

12. nädalal täheldati HbA1c kohandatud keskmise (SH) paranemist võrreldes ravieelsete näitajatega platseeborühmas 0,11% (0,02) ning empagliflosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,65% (0,02) ja 0,71% (0,02). Pärast esimest 12 ravinädalat optimeerus glükoosisisalduse kontroll sõltumatult uuringuravist. Seetõttu oli 94. nädalaks toime nõrgenenud ning HbA1c kohandatud keskmise (SH) paranemine oli platseeborühmas 0,08% (0,02) ning empagliflosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,50% (0,02) ja 0,55% (0,02).

Empagliflosiin oli tõhusam kui platseebo esmase liittulemusnäitaja vältimisel, mis koosnes kardiovaskulaarsest suremusest, mittefataalsest müokardiinfarktist või mittefataalsest insuldist. Selle liittulemusnäitaja vähenemine saavutati peamiselt kardiovaskulaarsete surmajuhtumite olulise vähenemise arvel, samas kui puudus oluline muutus mittefataalsete müokardiinfarktide ja mittefataalsete insultide arvus. Kardiovaskulaarsete surmade vähenemine oli empagliflosiini 10 mg ja 25 mg rühmades võrdne (joonis 1) ning seda kinnitas üldise elulemuse paranemine (tabel 10). Uuringus EMPA-REG OUTCOME oli empagliflosiini toime esmasele liittulemusnäitajale (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt või mitteletaalne insult) suures osas sõltumatu glükeemilisest kontrollist või neerufunktsioonist (eGFR) ja üldiselt sarnane kõigis eGFR-i kategooriates, sh kui eGFR oli 30 ml / min / 1,73 m².

Empaglifloosiini samaaegselt DPP-4 inhibiitoritega kasutavatel patsientidel ja mustanahalistel patsientidel ei ole kardiovaskulaarse suremuse ennetamise efektiivsus paikapidavalt tõestatud, kuna nende rühmade esindatus EMPA-REG-OUTCOME uuringus oli piiratud.

Tabel 10. Ravitoime esmase liittulemusnäitaja, selle komponentide ja suremuse põhjal^a

	Platseebo	Empaglifloosiin^b
N	2333	4687
Aeg esimese kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldini N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
Paremuse p-väärtus		0,0382
Kardiovaskulaarsete surmade arv (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-väärtus		< 0,0001
Mittefataalsete müokardiinfarktide arv (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-väärtus		0,2189
Mittefataalsete insultide arv (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		1,24 (0,92; 1,67)
p-väärtus		0,1638
Kõikide surmajuhtumite arv (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		0,68 (0,57; 0,82)
p-väärtus		< 0,0001
Mittekardiovaskulaarsete surmade arv (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		0,84 (0,60; 1,16)

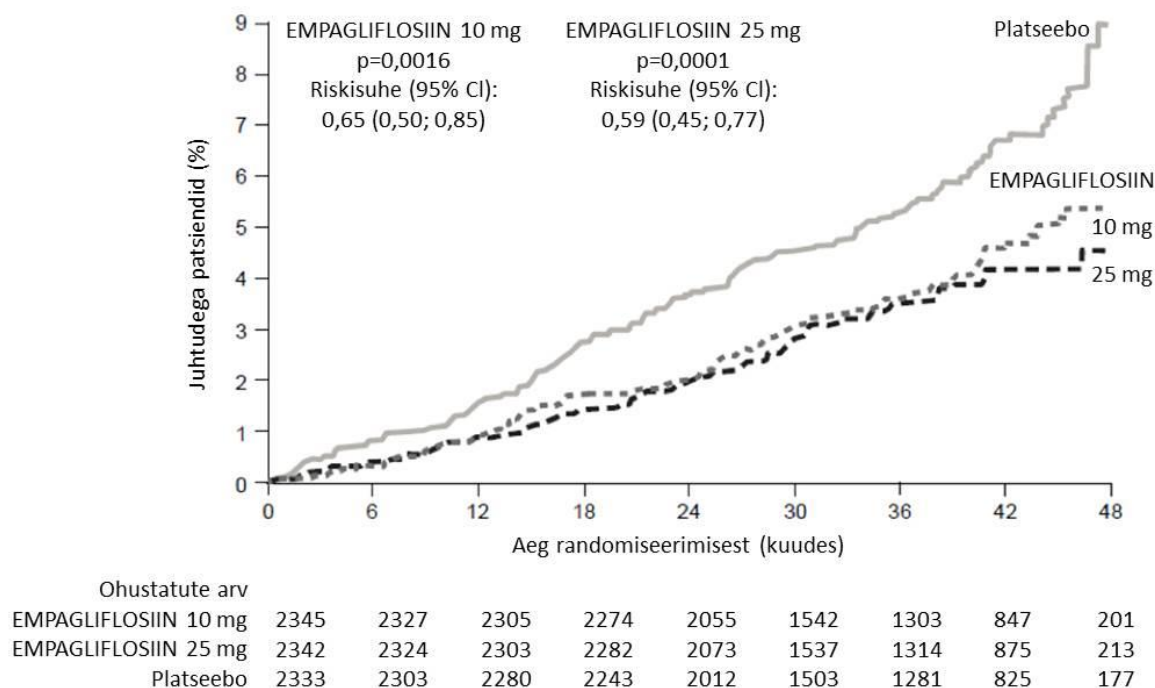
^a Ravirühm, st patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit

^b Empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annused kokku

* Kuna uuringuandmed kaasati vaheanalüüsi, kohandus neile kahepoolne 95,02% usaldusvahemik, mis vastab olulisuselt alla 0,0498 jäävale p-väärtusele.

Joonis 1. Aeg kardiovaskulaarse surmani uuringus EMPA-REG-OUTCOME

Empaglifloosiini individuaalsed annused vs. platseebo



Haiglaravi vajav südamepuudulikkus

Uuringus EMPA-REG OUTCOME vähendas empaglifloosiin haiglaravi vajava südamepuudulikkuse tekkeriski võrreldes platseeboga (empaglifloosiin 2,7%; platseebo 4,1%; riskitiheduste suhe 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropaatia

Uuringus EMPA-REG OUTCOME oli näitaja „aeg kuni esimese nefropaatiajuhuni“ riskitiheduste suhe 0,61 (95% CI 0,53; 0,70): empaglifloosiin (12,7%) vs. platseebo (18,8%).

Lisaks ilmnes empaglifloosiini korral ravieelse makroalbuminuuriaga patsientidel suurem (riskitiheduste suhe 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) püsiva normo- või mikroalbuminuuria (49,7%) esinemissagedus võrreldes platseeboga (28,8%).

Tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsioon

Neljas platseeboga kontrollitud uuringus saavutati empaglifloosiini monoteraapiaga või empaglifloosiini lisamisega metformiinile, pioglitazonile või metformiinile + sulfonüüluureale algväärtusega ja platseeboga võrreldes (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]) empaglifloosiini 10 mg annusega keskmine FPG muutus -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] ja empaglifloosiini 25 mg annusega keskmine FPG muutus -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l]. Seda toimet täheldati 24 nädala pärast ja see püsis 76 nädalat.

Veresuhkur 2 tundi pärast sööki

Empaglifloosiini kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile või metformiinile + sulfonüüluureale saavutati 24. nädalaks kliiniliselt oluline vähenemine 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosisisalduses (toidutaluvustestis) (lisaravimina metformiinile: platseebo +5,9 mg/dl, 10 mg empaglifloosiin -46,0 mg/dl, 25 mg empaglifloosiin -44,6 mg/dl; lisaravimina metformiinile + sulfonüüluureale: platseebo -2,3 mg/dl, 10 mg empaglifloosiin -35,7 mg/dl, 25 mg empaglifloosiin -36,6 mg/dl).

Patsiendid, kelle HbA1c oli uuringu alguses > 10%

Kolme III faasi avatud uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati raske hüperglükeemiaga patsientidel (N=184, keskmine HbA1c uuringu alguses 11,15%) 24 nädalal

empaglifloosiini 25 mg rühmas kliiniliselt oluline HbA1c vähenemine algväärtuse suhtes, 3,27%; platseeborühma ega 10 mg empaglifloosiini rühma nendes uuringutes ei olnud.

Kehakaal

Nelja platseeboga kontrollitud uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati empaglifloosiiniga 24. nädalaks kehakaalu vähenemine (platseeborühmas -0,24 kg, 10 g empaglifloosiini rühmas -2,04 kg ja 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,26 kg), mis püsis 52. nädalani (platseeborühmas -0,16 kg, 10 mg empaglifloosiini rühmas -1,96 kg ja 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,25 kg).

Vererõhk

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust hinnati 12-nädalases topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus kõrge vererõhuga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes kasutasid muud antidiabeetilist ravimit ja kuni 2 antihüpertensiivset ravimit. Kord ööpäevas manustatud empaglifloosiiniga saavutati oluline HbA1c langus ja ambulatoorse vererõhumonitooringu kohaselt ka 24 tunni keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu langus (tabel 11). Empaglifloosiiniga saavutati istuva asendi süstoolse vererõhu ja diastoolse vererõhu langus.

Tabel 11. Empaglifloosiini 12. nädala efektiivsustulemused raviga ohjamata vererõhu ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel platseeboga kontrollitud uuringus.^a

	Platseebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) 12. nädalal¹			
Algväärtus (keskmine)	7,90	7,87	7,92
Muutus võrreldes algväärtusega ²	0,03	-0,59	-0,62
Erinevus võrreldes platseeboga ² (95% CI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 tunni süstoolne vererõhk 12. nädalal³			
Algväärtus (keskmine)	131,72	131,34	131,18
Muutus võrreldes algväärtusega ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Erinevus võrreldes platseeboga ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 tunni diastoolne vererõhk 12. nädalal³			
Algväärtus (keskmine)	75,16	75,13	74,64
Muutus võrreldes algväärtusega ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Erinevus võrreldes platseeboga ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*)

¹ LOCF, erakorraliste diabeediravimite järgsed väärtused eemaldatud.

² Keskmine väärtus on korrigeeritud HbA1c ja eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja vererõhuravimite arvu suhtes.

³ LOCF, erakorraliste diabeediravimite ja erakorraliste vererõhuravimite muutmise järgsed väärtused eemaldatud.

⁴ Keskmine väärtus on korrigeeritud süstoolse vererõhu algväärtuse, HbA1c ja eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja vererõhuravimite ravimite arvu suhtes.

⁵ Keskmine väärtus on kohandatud diastoolse vererõhu algväärtuse, HbA1c algväärtuse, eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja antihüpertensiivsete ravimite arvu suhtes.

* p-väärtus <0,0001

** p-väärtus <0,001

Nelja platseeboga kontrollitud uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati empaglifloosiiniga 24. nädalaks süstoolse vererõhu langus (empaglifloosiin 10 mg: -3,9 mmHg, empaglifloosiin 25 mg: -4,3 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg) ja diastoolse vererõhu langus (empaglifloosiin 10 mg: -1,8 mmHg, empaglifloosiin 25 mg: -2,0 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg), need püsisid 52. nädalani.

Südamepuudulikkus

Empaglifloosiin südamepuudulikkuse ja vähenenud väljutusfraktsiooniga patsientidel

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring (EMPEROR-Reduced) tehti 3730 kroonilise südamepuudulikkusega (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [New York Heart Association, NYHA] järgi II...IV staadium) ja vähenenud väljutusfraktsiooniga ($LVEF \leq 40\%$) patsiendil, milles hinnati südamepuudulikkuse standardravile täiendava ravimina manustatud empaglifloosiini annuse 10 mg üks kord ööpäevas efektiivsust ja ohutust. Esmane tulemusnäitaja oli aeg kas kardiovaskulaarse (KV) surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise esimese, standarditud ja tsentraalselt hinnatud juhuni. Kinnitav analüüs hõlmas standarditud ja tsentraalselt hinnatud südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhte (esmased ja korduvad) ja eGFR ($CKD-EPI$)_{cr}-i muutuse kallet võrreldes uuringueelsega. Uuringueelne südamepuudulikkuse ravi hõlmas muu hulgas AKE inhibiitoreid / angiotensiinireseptori blokaatoreid / angiotensiinireseptori-neprilüsiini inhibiitorit (88,3%), beetablokaatoreid (94,7%), mineralokortikoidireseptori antagonistide (71,3%) ja diureetikume (95,0%).

Kokku randomiseeriti 1863 patsienti saama empaglifloosiini 10 mg (platseebot said 1867 patsienti) ja nende jälgimise mediaanne kestus oli 15,7 kuud. Uuringupopulatsioonis oli 76,1% mehi ja 23,9% naisi keskmise vanusega 66,8 aastat (vahemikus 25...94 aastat), 26,8% olid 75-aastased või vanemad. 70,5% uuringupopulatsioonist olid valgenahalised, 18,0% Aasia päritolu ja 6,9% mustanahalised/afroameeriklased. Randomiseerimisel oli 75,1% patsientidest NYHA II staadium, 24,4% oli III staadium ja 0,5% oli IV staadium. Keskmise LVEF oli 27,5%. Keskmise eGFR oli uuringueelselt 62,0 ml / min / 1,73 m² ja uriini albumiini- ja kreatiniinisalduse suhte (*urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) mediaan oli 22 mg/g. Ligikaudu pooltel patsientidest (51,7%) oli eGFR ≥ 60 ml / min / 1,73 m²; 24,1% oli 45...< 60 ml / min / 1,73 m²; 18,6% oli 30...< 45 ml / min / 1,73 m² ja 5,3% oli 20...< 30 ml / min / 1,73 m².

Võrreldes platseeboga näitas empaglifloosiin paremust esmase liittulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) esinemisriski vähendamisel. Lisaks vähendas empaglifloosiin oluliselt südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise (esmane ja korduv) riski ning vähendas oluliselt eGFR-i aeglustumise kiirust (tabel 12, joonis 2).

Tabel 12. Ravivastus esmase liitulemusnäitaja, selle komponentide ja kahe olulise teisese tulemusnäitaja puhul, mis olid kaasatud eelmääratletud kinnitavasse analüüsi

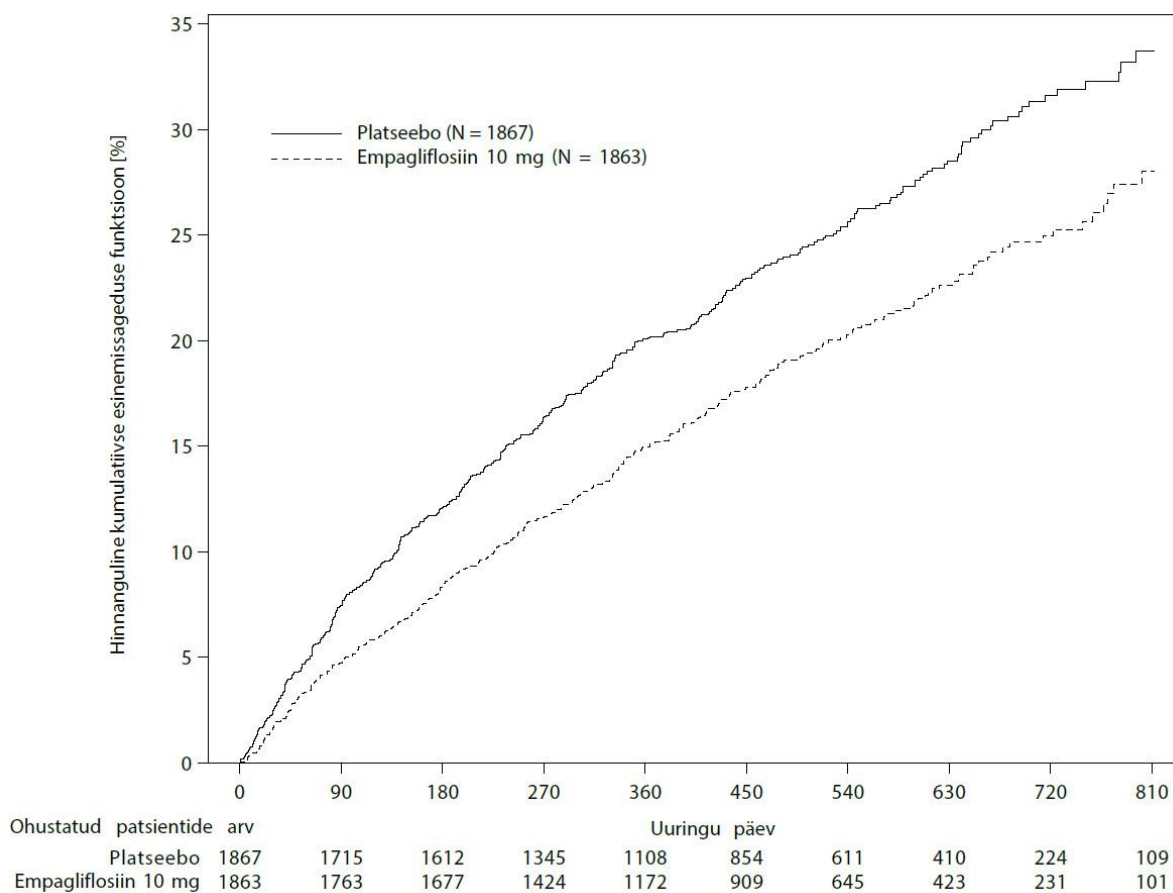
	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg
N	1867	1863
Aeg KV surma või esimese südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhuni, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-väärtus paremuse korral		< 0,0001
KV surm, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,92 (0,75; 1,12)
Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine (esmakordne), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,69 (0,59; 0,81)
Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine (esmane ja korduv), juhtude N	553	388
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-väärtus		0,0003
eGFR (CKD-EPI)_{cr} kalle**, aeglustumise kiirus (ml / min / 1,73 m² aastas)	-2,28	-0,55
Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		1,73 (1,10; 2,37)
p-väärtus		< 0,0001

KV = kardiovaskuaarne, eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*, kroonilise neeruhaiguse epidemioloogia alase koostöö valem) = valem hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse arvutamiseks

* KV surma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhud standardis ja hindas tsentraalselt sõltumatu kliiniliste juhtude komitee ja neid analüüsiti randomiseeritud kogumi põhjal.

** eGFR-i kallet analüüsiti ravitud patsientide andmekogumi põhjal. Konstant on -0,95 ml / min / 1,73 m² platseebo puhul ja -3,02 ml / min / 1,73 m² empaglifloosiini puhul. Konstant näitab akuutset toimet eGFR-ile, kalle näitab pikaajalist toimet.

Joonis 2. Aeg KV surma või esimese südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise standarditud ja tsentraalselt hinnatud juhuni



Esmase liitlülennäitaja tulemused olid kõigis eelmääratletud alarühmades, sh südamepuudulikkusega patsientidel, kelle oli või ei olnud 2. tüüpi suhkurtõbe ja oli või ei olnud neerukahjustust (kuni eGFR-i kiiruseni 20 ml / min / 1,73 m²) üldiselt kooskõlas riskitiheduste suhtega (*hazard ratio*, HR) < 1.

Empaglifloosiin südamepuudulikkuse ja säilinud väljutusfraktsiooniga patsientidel

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring (EMPEROR-Preserved) tehti 5988 kroonilise südamepuudulikkusega NYHA järgi II...IV staadium) ja säilinud väljutusfraktsiooniga (LVEF > 40%) patsiendil, milles hinnati standardravile täiendava ravimina manustatud empaglifloosiini annuse 10 mg üks kord ööpäevas efektiivsust ja ohutust. Esmane tulemusnäitaja oli aeg kas kardiovaskulaarse (KV) surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise esimese, standarditud ja tsentraalselt hinnatud juhuni. Kinnitav analüüs hõlmas standarditud ja tsentraalselt hinnatud südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhte (esmased ja korduvad) ja eGFR (CKD-EPI)_{cr}-i muutuse kallet võrreldes uuringueelsega. Uuringueelne ravi hõlmas muu hulgas AKE inhibiitoreid / angiotensiinireseptori blokaatoreid / angiotensiinireseptori-neprilüsiini inhibiitorit (80,7%), beetablokaatoreid (86,3%), mineralokortikoidireseptori antagonistide (37,5%) ja diureetikume (86,2%).

Kokku randomiseeriti 2997 patsienti saama empaglifloosiini 10 mg (platseebot said 2991 patsienti) ja nende jälgimise mediaanne kestus oli 26,2 kuud. Uuringupopulatsioonis oli 55,3% mehi ja 44,7% naisi keskmise vanusega 71,9 aastat (vahemikus 22...100 aastat), 43,0% olid 75-aastased või vanemad. 75,9% uuringupopulatsioonist olid valgenahalised, 13,8% Aasia päritolu ja 4,3% mustanahalised/afroameeriklased. Randomiseerimisel oli 81,5% patsientidest NYHA II staadium, 18,1% oli III staadium ja 0,3% oli IV staadium. Uuringu EMPEROR-Preserved populatsioon hõlmas patsiente, kellel oli LVEF < 50% (33,1%), 50...< 60% (34,4%) ≥ 60% (32,5%). Keskmise eGFR oli uuringueelselt 60,6 ml / min / 1,73 m² ja uriini albumiini- ja kreatiniinisalduse suhte (*urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) mediaan oli 21 mg/g. Ligikaudu pooltel patsientidest (50,1%) oli eGFR ≥ 60 ml / min / 1,73 m²; 26,1% oli 45...< 60 ml / min / 1,73 m²; 18,6% oli 30...< 45 ml / min / 1,73 m² ja 4,9% oli 20...< 30 ml / min / 1,73 m².

Võrreldes platseeboga näitas empaglifloosiin paremust esmase liitulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) esinemisriski vähendamisel. Lisaks vähendas empaglifloosiin oluliselt südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise (esmane ja korduv) riski ning vähendas oluliselt eGFR-i aeglustumise kiirust (tabel 13, joonis 3).

Tabel 13. Ravivastus esmase liitulemusnäitaja, selle komponentide ja kahe olulise teisese tulemusnäitaja puhul, mis olid kaasatud eelmääratletud kinnitavas analüüsi

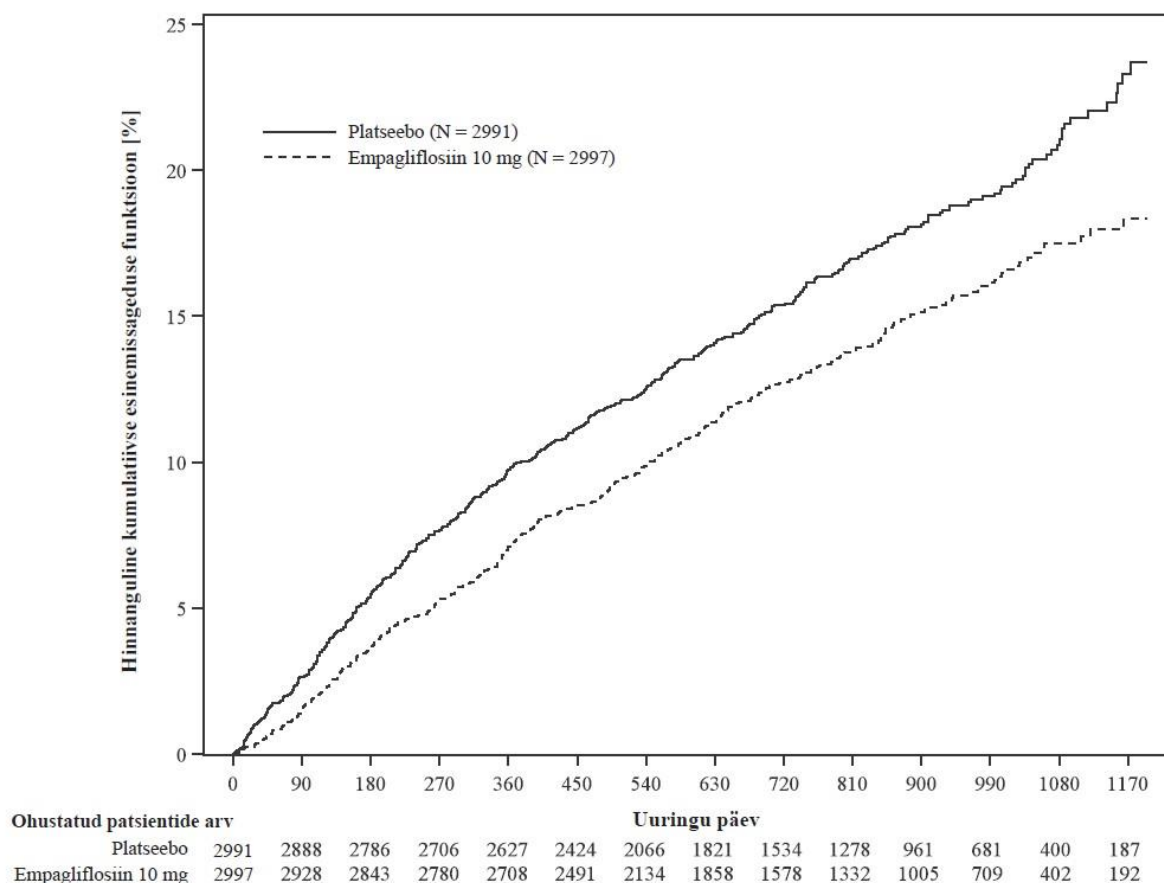
	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg
N	2991	2997
Aeg KV surma või esimese südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhuni, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)*		0,79 (0,69; 0,90)
p-väärtus paremise korral		0,0003
KV surm, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,91 (0,76; 1,09)
Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine (esmakordne), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,71 (0,60; 0,83)
Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine (esmane ja korduv), juhtude N	541	407
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-väärtus		0,0009
eGFR (CKD-EPI)_{cr} kalle**, aeglustumise kiirus (ml / min / 1,73 m² aastas)	-2,62	-1,25
Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		1,36 (1,06; 1,66)
p-väärtus		< 0,0001

KV = kardiovaskuaarne, eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*, kroonilise neeruhaiguse epidemioloogia alase koostöö valem) = valem hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse arvutamiseks

* KV surma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhud standardis ja hindas tsentraalselt sõltumatu kliiniliste juhtude komitee ja neid analüüsiti randomiseeritud kogumi põhjal.

** eGFR-i kallet analüüsiti ravitud patsientide andmekogumi põhjal. Konstant on $-0,18 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ platseebo puhul ja $-3,02 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ empaglifloosiini puhul. Konstant näitab akuutset toimet eGFR-ile, kalle näitab pikaajalist toimet.

Joonis 3. Aeg KV surma või esimese südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise standarditud ja tsentraalselt hinnatud juhuni



Esmase liitlülennäitaja tulemused langesid kokku kõigis eelmääratletud alarühmades, mis olid kategoriseeritud nt LVEF-i, suhkurtõve olemasolu või puudumise või neerufunktsiooni alusel (kuni eGFR-i kiiruseni $20 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$).

Krooniline neeruhaigus

Empaglifloosiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas tehti kroonilise neeruhaigusega (eGFR $\geq 20 \dots < 45 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ või eGFR $\geq 45 \dots < 90 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ja UACR $\geq 200 \text{ mg/g}$) 6609 patsiendil randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring (EMPA-KIDNEY), milles hinnati standardravile lisatud ravimi kardiovaskulaarseid ja renaalseid tulemusnäitajaid. Esmase tulemusnäitaja oli neeruhaiguse esmakordse progresseerumise juht (eGFR-i püsiv vähenemine $\geq 40\%$ alates randomiseerimisest, püsiv eGFR $< 10 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, lõppstaadiumis neeruhaigus või renaalne surm) või KV surm. Kinnitav analüüs hõlmas esmast hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu või KV surma, kõiki hospitaliseerimisi (esmakordseid ja korduvaid) ja kõiki surmi. Uuringueelne ravi hõlmas muu hulgas asjakohase RAS-i inhibiitori (85,2% juhtudest AKE inhibiitor või angiotensiinireseptori blokaator) kasutamist.

Kokku randomiseeriti 3304 patsienti saama 10 mg empaglifloosiini (platseebo: 3305) ja nende jälgimise mediaanne kestus oli 24,3 kuud. Uuringupopulatsioon hõlmas 66,8% mehi ja 33,2% naisi; keskmine vanus oli 63,3 aastat (vahemik 18...94 aastat); 23,0% olid 75-aastased või vanemad. Uuringupopulatsioonist olid 58,4% valgenahalised, 36,2% Aasia päritolu ja 4,0% mustanahalised/afroameeriklased.

Uuringu alguses oli keskmine eGFR 37,3 ml / min / 1,73 m²; 21,2% patsientidest oli eGFR ≥ 45 ml / min / 1,73 m²; 44,3% oli 30...< 45 ml / min / 1,73 m² ja 34,5% < 30 ml / min / 1,73 m², sh 254 patsienti, kellel oli eGFR < 20 ml / min / 1,73 m². UACR-i mediaanne väärtus oli 329 mg/g; 20,1% patsientidest oli UACR < 30 mg/g; 28,2% oli UACR 30...≤ 300 mg/g ja 51,7% oli UACR > 300 mg/g; 41,1% patsientidest oli UACR < 200 mg/g. Kroonilise neeruhaiguse peamised põhjused olid diabeetiline nefropaatia / diabeetiline neeruhaigus (31%), glomeerulite haigus (25%), hüpertensiivne/renovaskulaarne haigus (22%) ja muud/teadmata põhjused (22%).

Empaglifloosiin näitas paremust esmase liitlusemüsnäitaja (neeruhaiguse progresseerumine või KV surm) riski vähendamisel võrreldes platseeboga (vt tabel 14). Lisaks vähendas empaglifloosiin oluliselt mis tahes põhjusel (kõigi esmakordsete ja korduvate) hospitaliseerimiste riski.

Tabel 14. Ravivastus esmase liitlusemüsnäitaja, selle komponentide ja oluliste teisest tulemusnäitajate puhul, mis olid kaasatud eelmäratletud kinnitavas analüüsi

	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg
N	3305	3304
Aeg neeruhaiguse progresseerumise esmakordse juhuni (eGFR-i püsiv vähenemine ≥ 40% alates randomiseerimisest, püsiv eGFR < 10 ml / min / 1,73 m², lõppstaadiumis neeruhaigus* või renaalne surm) või KV surm, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (99,83% CI)		0,72 (0,59; 0,89)
p-väärtus paremuse korral		< 0,0001
eGFR-i püsiv vähenemine ≥ 40% alates randomiseerimisest, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,70 (0,61; 0,81)
p-väärtus		< 0,0001
Lõppstaadiumis neeruhaigus*või püsiv eGFR < 10 ml / min / 1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,69 (0,56; 0,84)
p-väärtus		0,0003
Renaalne surm, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		
p-väärtus		
KV surm, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,84 (0,60; 1,19)
p-väärtus		0,3366
Lõppstaadiumis neeruhaigus või KV surm, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (95% CI)		0,73 (0,59; 0,89)

p-väärtus		0,0023
Kõigi esmakordsete ja korduvate hospitaliseerimiste sagedus, juhtude arv N	1895	1611
Riskitiheduse suhe võrreldes platseeboga (99,03% CI)		0,86 (0,75; 0,98)
p-väärtus		0,0025

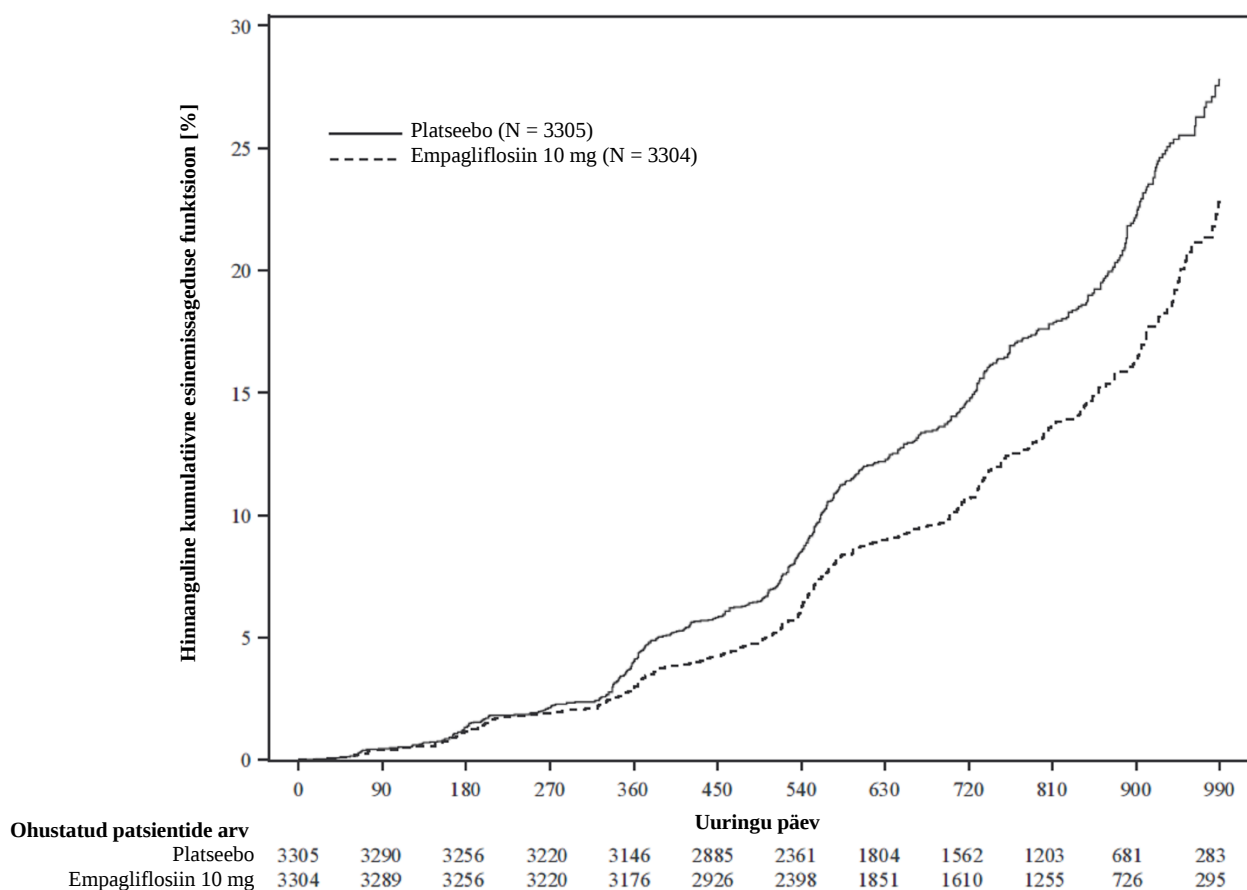
KV = kardiovaskulaarne, eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus

* Lõppstaadiumis neeruhaigus on määratletud kui dialüüsravi alustamine või neerusiiriku saamine.

** Usaldusväärse riskitiheduse suhte arvutamiseks ei olnud neerusurmade juhtude arv piisav.

Ettekavandatud vaheanalüüsis üks kahest ravi lõpetamise eelmääratletud kriteeriumist.

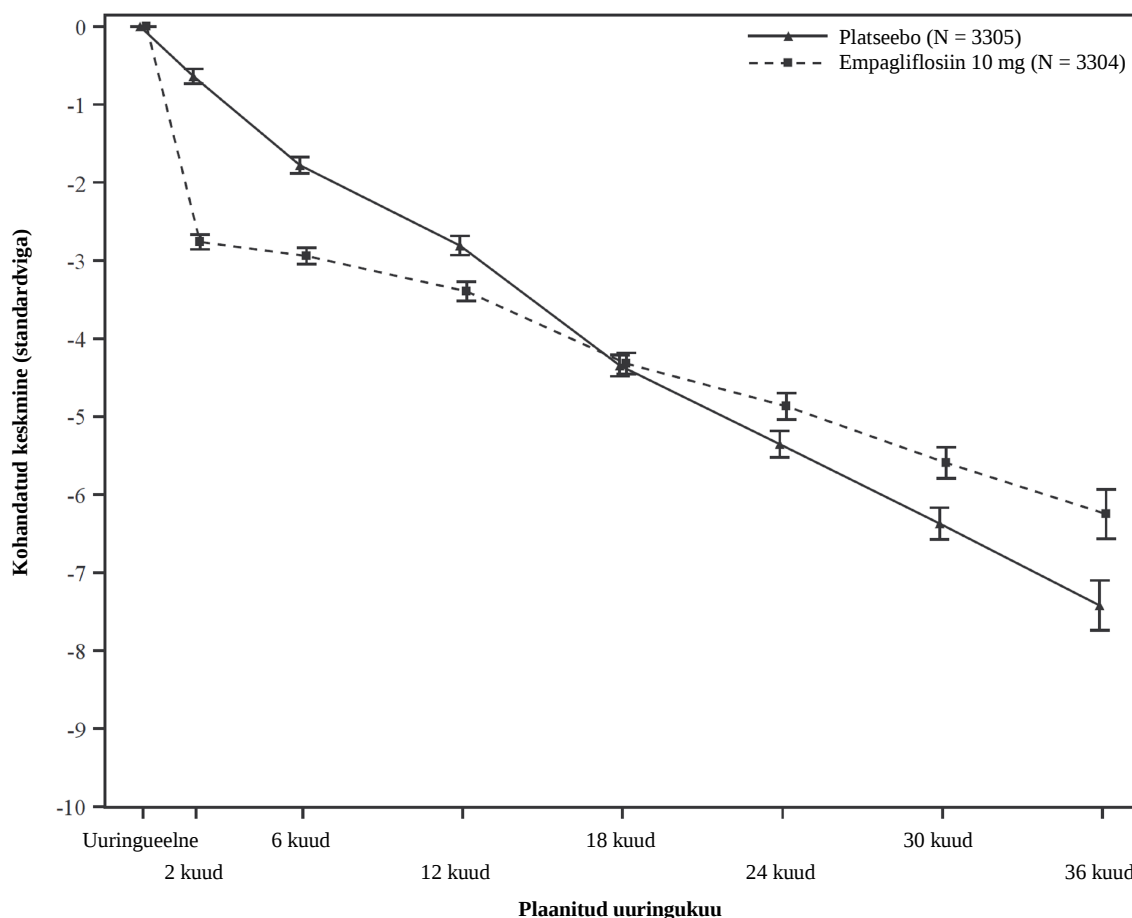
Joonis 4 Aeg neeruhaiguse progresseerumise esimese juhu või KV surma standarditud ja tsentraalselt hinnatud juhuni, hinnanguline kumulatiivne esinemissageduse funktsioon



Esmase liitlülenduse näitaja tulemused langesid üldiselt kokku kõigis eelmääratletud alarühmades, sh eGFR-i kategooriad, neeruhaiguse põhjus, suhkurtõve olemasolu või puudumine või foonravi RAS-i inhibiitoritega. Ravist saadav kasu avaldus selgemalt suurema raskusastmega albuminuuria korral.

Empaglifloziiniga ravi rühmas vähenes ravi ajal eGFR-i kiirus aja jooksul aeglasemalt kui platseeborühmas (vt joonis 5). eGFR-i kõiki mõõtmisi alates 2. kuu visiidist kuni järelkontrolliperioodi lõppvisiidini hõlmanud eelmääratletud analüüsi põhjal aeglustas empaglifloziin eGFR-i 1,37 ml / min / 1,73 m² aastas (95% CI 1,16; 1,59) võrreldes platseeboga. Empaglifloziiniga ravitud patsientidel eGFR alguses aeglustus ja pärast ravi lõppu taastus ravieelsele väärtusele (mida on täheldatud mitmes empaglifloziiniga tehtud uuringus), mis kinnitab, et muutused hemodünaamikas mängivad rolli empaglifloziini akuutses toimes eGFR-ile.

Joonis 5 eGFR-i muutus aja jooksul*



* eGFR (CKD-EPI) (ml / min / 1,73 m²) MMRM-i (korduvmõõtmiste segamudel, *mixed-effect model repeated measure*) tulemused aja jooksul – randomiseeritud patsientide andmekogum.

Lapsed

2. tüüpi suhkurtõbi

Empaglifloziini (10 mg koos annuse võimaliku suurendamisega 25 mg-ni) ja linagliptiini (5 mg) üks kord ööpäevas manustamise kliinilist efektiivsust ja ohutust on uuritud platseebokontrolliga uuringus (DINAMO) 2. tüüpi suhkurtõvega lastel ning noorukitel vanuses 10...17 aastat 26 nädala vältel ja kuni 52 nädala pikkusel ohutuse jätkuperioodil. Foonravi, lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, hõlmas metformiini (51%), metformiini ja insuliini kombinatsiooni (40,1%), insuliini (3,2%) või foonravi puudus (5,7%).

Võrreldes platseeboga (N = 53) oli empaglifloziiniga ravi (N = 52) tulemusel HbA1c kohandatud keskmine muutus 26. nädalal -0,84% kliiniliselt ja statistiliselt oluline (95% CI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Lisaks saavutati empaglifloziiniga ravi tulemusel FPG kliiniliselt oluline kohandatud keskmine muutus -35,2 mg/dl (95% CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)].

Südamepuudulikkus ja krooniline neeruhaigus

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Jardiance'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta südamepuudulikkuse ega kroonilise neeruhaiguse ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Empaglifloosiini farmakokineetikat on laialdaselt uuritud tervetel vabatahtlikel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. 5 mg annuse suukaudse manustamise järel imendus empaglifloosiin kiiresti, saavutades plasma tippkontsentratsiooni ($t_{\max}$ mediaan) 1,5 tundi pärast manustamist. Seejärel plasmakontsentratsioon vähenes bifaasiliselt, kiire jaotumisfaasi ja suhteliselt aeglase terminaalfaasiga. 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel oli tasakaalukontsentratsioonil keskmine plasma AUC 1870 nmol.h/l ja $C_{\max}$ 259 nmol/l; 25 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel olid need väärtused 4740 nM.h/l ja 687 nmol/l. Empaglifloosiini süsteemne ekspositsioon suurenes annussõltuval viisil. Empaglifloosiini ühekordse annuse ja küllastuskontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid viitavad lineaarsele farmakokineetikale ajas. Tervete vabatahtlike ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vahel puudusid kliiniliselt olulised erinevused empaglifloosiini farmakokineetikas.

25 mg empaglifloosiini manustamine pärast suure rasva- ja kalorisaldusega söögikorda oli ekspositsioon veidi väiksem; paastutingimustega võrreldes vähenes AUC ligikaudu 16% ja $C_{\max}$ ligikaudu 37%. Kõnealust toidu toimet empaglifloosiini farmakokineetikale ei peetud kliiniliselt oluliseks, mistõttu empaglifloosiini võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Näiline jaotusruumala küllastuskontsentratsioonil on populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnanguliselt 73,8 l. Pärast [^{14}C]-empaglifloosiini suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele, jaotus sellest eritrotsüütidesse ligikaudu 37% ning plasmavalkudega seondus 86%.

Biotransformatsioon

Inimese plasmas ei tuvastatud empaglifloosiini peamisi metaboliite; kõige sagedamini esinenud metaboliidid olid kolm glükuroniidkonjugaati (2-, 3- ja 6-O-glükuroniid). Iga metaboliidi süsteemne ekspositsioon oli vähem kui 10% kogu ravimiga seotud ekspositsioonist. *In vitro* uuringute alusel võib arvata, et empaglifloosiini peamine metabolismitee inimestel on glükuroonimine uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 poolt.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt on empaglifloosiini näiline lõplik eritumise poolväärtusaeg hinnanguliselt 12,4 tundi ja näiline kliirens suukaudsel manustamisel 10,6 l/h. Empaglifloosiini suukaudsel manustamisel olid isikutevahelised erinevused ja jääkerinevused vastavalt 39,1% ja 35,8%. Kord ööpäevas manustamisel saavutati empaglifloosiini küllastusseisundi plasmakontsentratsioon viiendaks annuseks. Küllastuskontsentratsioonil täheldati kooskõlas poolväärtusajaga plasma AUC suhtes kuni 22% akumuleerumist. Pärast [^{14}C]-empaglifloosiini lahuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus ligikaudu 96% ravimiga manustatud radioaktiivsusest väljaheitega (41%) või uriiniga (54%). Valdav osa roojaga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim, ligikaudu pool uriiniga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidel ($\text{eGFR} <30 \dots <90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusega / lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel suurenes empaglifloosiini AUC normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes vastavalt 18%, 20%, 66% ja 48%. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli mõõduka neerupuudulikkusega ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusega / lõppstaadiumi neeruhaigusega isikutel sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli kerge ja raske neerupuudulikkusega isikutel ligikaudu 20% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Populatsiooni

farmakokineetika analüüs näitas, et empaglifloosiini näiline kliirens suukaudsel manustamisel vähenes koos eGFR-i vähenemisega, põhjustades ekspositsiooni suurenemise ravimi suhtes.

Maksapuudulikkus

Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsientidel suurenes empaglifloosiini AUC normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes vastavalt 23%, 47% ja 75% ning C_{max} ligikaudu 4%, 23% ja 48%.

Kehamassi indeks (BMI, body mass index)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud kehamassi indeksil kliiniliselt olulist mõju empaglifloosiini farmakokineetikale. Selle analüüsi kohaselt oli AUC 30, 35 ja 45 kg/m² BMI-ga patsientidel hinnanguliselt 5,82%, 10,4% ja 17,3% väiksem, võrreldes 25 kg/m² kehamassi indeksiga patsientidega.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei mõjutanud sugu kliiniliselt olulist määral empaglifloosiini farmakokineetikat.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt oli 25 kg/m² kehamassi indeksiga asiaatidel AUC hinnanguliselt 13,5% kõrgem kui 25 kg/m² kehamassiindeksiga mitteasiaatidel.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud vanusel kliiniliselt olulist mõju empaglifloosiini farmakokineetikale.

Lapsed

Laste 1. faasi uuringus uuriti empaglifloosiini (5 mg, 10 mg ja 25 mg) farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi diabeediga ≥ 10 - kuni <18 -aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel.

Lastel 3. faasi uuringus uuriti empaglifloosiini 10 mg annuse ja võimaliku 25 mg-ni suurendatud annuse farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (HbA1c muutus võrreldes algväärtusega) 2. tüüpi diabeediga 10...17-aastastel lastel ja noorukitel. Ekspositsiooni-ravivastuse täheldatud suhe oli üldiselt täiskasvanutel ja lastel ning noorukitel võrreldav. Empaglifloosiini suukaudsel manustamisel saavutatud ekspositsioon jäi samasse vahemikku, nagu täheldati täiskasvanud patsientidel.

Minimaalsete kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised ja kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised olid 1,5 tundi pärast manustamist tasakaalukontsentratsiooni tingimustes empaglifloosiini 10 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas vastavalt 26,6 nmol/l ja 308 nmol/l ning empaglifloosiini 25 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas vastavalt 67,0 nmol/l ja 525 nmol/l.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, fertiilsuse ja varase arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel ja koertel tehtud pikaajalistes toksilisusuuringutes täheldati toksilisuse tunnuseid plasmakontsentratsioonidel, mis olid empaglifloosiini kliinilistest annustest 10 või rohkem korda kõrgemad. Enamus toksilisusest oli kooskõlas glükoosi uriiniga eritumise ja elektrolüütide tasakaalu häirete sekundaarsete farmakoloogiliste tagajärgedega, sealhulgas kehakaalu ja keha rasvasisalduse vähenemine, suurenenud toidutarbimine, kõhulahtisus, dehüdratsioon, seerumi glükoosisisalduse vähenemine ja teiste seeruminäitajate tõus, mis peegeldavad valguainevahetuse suurenemist ja glükoneogeneesi, uriini muutused, näiteks polüuuria ja glükosuuria ja mikroskoopilised muutused, sealhulgas mineraliseerumine neerudes ja mõnes pehmes koes ning veresoonte kudedes. Mõnel liigil täheldati neerudes liigsest farmakoloogilisest toimest tingitud mikroskoopilisi muutusi, sealhulgas

neerutorukeste laienemist ning neerutorukeste ja neeruvaagna mineraliseerumist ligikaudu 4 korda suurema kliinilise AUC juures kui empaglifloosiini 25 mg annusega saavutatav.

Empaglifloosiin ei ole genotoksiline.

2-aastases kartsinogeensusuuringus ei suurendanud empaglifloosiin kasvajate esinemissagedust emastel rottidel kuni suurima annuseni 700 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 72 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon AUC põhjal. Isastel rottidel täheldati suurimate annuste juures ravist tulenevaid healoomulisi vaskulaarseid proliferatiivseid kahjustusi (hemangioome) mesenteeriumi lümfisõlmedes, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 26 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Rottidel täheldati annusel 300 mg kg kohta ööpäevas munandi interstitsiaalrakkude kasvajate suuremat esinemissagedust, kuid seda ei täheldatud annusel 100 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 18 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Mõlemad kasvajakasvud rottidel sagedased ja on vähetõenäoline, et need tulemused oleks inimestel asjakohased.

Empaglifloosiin ei suurendanud kasvajate esinemissagedust emastel hiirtel kuni annuseni 1000 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 62 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Empaglifloosiin tekitas isastel rottidel annusel 1000 mg kg kohta ööpäevas neerukasvajaid, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Nende kasvajate tekkemehhanism on seotud isaste hiirte loomuliku neeruhaiguste eelsoodumusega ja see metaboolne rada ei esine inimestel. Isastel hiirtel esinevaid neerukasvajaid ei peeta inimeste jaoks asjakohasteks.

Raviannustega inimesel saavutatavast ekspositsioonist küllaldaselt suurema ekspositsiooni puhul ei omanud empaglifloosiin kõrvalmõju fertiilsusele või varasele lootearengule. Organtekke ajal manustatud empaglifloosiin ei olnud teratogeenne. Emasloomale mürgistel annustel põhjustas empaglifloosiin rottidel jäsemeluude paindeid ja suurendas küülikutel embrüote ja loodete hukkumist.

Rottidel tehtud pre- ja postnataalse toksilisuse uuringutes täheldati ligikaudu 4 korda empaglifloosiini maksimaalset kliinilist ekspositsiooni ületavate emaslooma ekspositsioonitasemete juures kaaluübe vähenemist järglastel. Sellist toimet ei täheldatud empaglifloosiini maksimaalse kliinilise ekspositsiooniga võrdse süsteemse ekspositsiooni juures. Selle leiu tähtsus inimestel ei ole teada.

Rottidel läbi viidud juveniilse toksilisuse uuringus, kus empaglifloosiini manustati 21. postnataalsest päevast kuni 90. postnataalse päevani, täheldati juveniilsetel rottidel mittekahjulikku, minimaalset kuni kergelt neerutuubulite ja neeruvaagna laienemist ainult annustel 100 mg/kg/ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui 25 mg maksimaalne kliiniline annus. Pärast 13-nädalast ravimivaba taastumisperioodi neid leide ei tuvastatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Talk
Makrogool (400)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannusteks perforeeritud PVC/alumiiniumblistrid.
Pakendid sisaldavad 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1; 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jardiance 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

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, õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. mai 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. veebruar 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Kreeka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jardiance 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg empaglifloziini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jardiance 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakendid (perforeeritud)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 10 mg tabletid
empagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jardiance 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg empaglifloziini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jardiance 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakendid (perforeeritud)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jardiance 25 mg tabletid
empagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Jardiance 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid Jardiance 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid empaglifloosiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jardiance ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jardiance'i võtmist
3. Kuidas Jardiance'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jardiance'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jardiance ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Jardiance

Jardiance sisaldab toimeainet empaglifloosiin.

Jardiance kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse naatriumi-glükoosi kaastransporteri-2 (SGLT2) inhibiitoriteks.

Milleks Jardiance'i kasutatakse

2. tüüpi suhkurtõbi

- Jardiance'i kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutel ning 10-aastastel ja vanematel lastel, kelle suhkurtõbe ei ole võimalik küllaldaselt ohjata ainult dieedi ja kehalise koormuse abil.
- Jardiance'i võib ilma teiste ravimiteta kasutada patsientidel, kes ei saa kasutada metformiini (üht teist suhkurtõve ravimit).
- Jardiance'i võib kasutada ka koos teiste diabeediravimitega. Need võivad olla suukaudsed ravimid või süstitavad ravimid nagu insuliin.

Jardiance toimib neerudes oleva valgu SGLT2 blokeerimise kaudu. See põhjustab veresuhkru (glükoosi) eemaldamist uriiniga. Seeläbi vähendab Jardiance suhkruisaldust teie veres.

See ravim aitab vältida 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ka südamehaigust.

Ravi ajal tuleb jätkata dieedi järgimist ja säilitada füüsiline koormus nii, nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teile rääkinud.

Südamepuudulikkus

- Jardiance'i kasutatakse südamepuudulikkuse raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on sümptomid südamefunktsiooni kahjustuse tõttu.

Krooniline neeruhaigus

- Jardiance'i kasutatakse kroonilise neeruhaiguse raviks täiskasvanud patsientidel.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille põhjuseks on nii teie geenid kui ka elustiil. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, siis teie kõhunääre ei tooda vere veresuhkru reguleerimiseks vajalikul määral insuliini või teie organism ei suuda oma insuliini tõhusalt kasutada. Selle tagajärjeks on kõrge veresuhkur ja see võib põhjustada meditsiinilisi probleeme, näiteks südamehaigusi, neeruhaigusi, nägemiskaotust ja verevarustuse vähenemist jäsemetes.

Mis on südamepuudulikkus

Südamepuudulikkus esineb siis, kui süda on liiga nõrk või jäik ega suuda korralikult töötada. Selle tagajärjel võivad tekkida rasked meditsiinilised probleemid ja vajadus haiglaravi järele. Südamepuudulikkuse kõige sagedasemad sümptomid on õhupuudus, pidev väsimuse või väga suure väsimuse tunne ja pahklude turse.

Jardiance aitab kaitsta südant nõrgenemise eest ja leevendab teie sümptomeid.

Mis on krooniline neeruhaigus

Krooniline neeruhaigus on pikaajaline haigus, mida võivad põhjustada teised haigused, nt suhkurtõbi ja kõrge vererõhk või koguni teie enda immuunsüsteem, mis ründab teie neere. Kroonilise neeruhaiguse korral võivad neerud vähehaaval kaotada võime nõuetekohaselt verd puhastada ja filtreerida. Sellega võivad kaasneda tõsised meditsiinilised probleemid, nt turses jalad, südamepuudulikkus või vajadus haiglaravi järele.

Jardiance aitab kaitsta neerutalitlust ülesütleamise eest.

2. Mida on vaja teada enne Jardiance'i kasutamist

Jardiance'i ei tohi võtta

- kui olete empaglifloziini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse:

Ketoatsidoos

- kui teil esineb kiire kehakaalu vähenemine, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiire ja sügav hingamine, segasusseisund, ebatavaline unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi ebatavaline lõhn, siis võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad olla ketoatsidoosi nähud – see on tõsine ning mõnikord eluohtlik seisund, mida põhjustab ketokehade arvu suurenemine uriinis või veres (tuvastatav analüüsides). Ketoatsidoosi tekkeriski võivad suurendada pikaajaline paastumine, liigne alkoholitarvitamine, vedelikupuudus organismis, insuliiniravimite äkilise vähendamise või suurenenud insuliinivajadus pärast suurt operatsiooni või rasket haigust.

Kui te kahtlustate, et teil on ketoatsidoos, võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse ja lõpetage selle ravimi võtmine, kuni olete oma arstiga uuesti nõu pidanud.

Enne selle ravimi võtmist ja ravi jooksul pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. See tüüp algab tavaliselt noores eas ning sellisel juhul ei tooda teie organism üldse insuliini. Jardiance'i ei tohi võtta, kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi;
- kui teil on rasked neeruprobleemid. Arst võib piirata teie annust 10 mg-ni üks kord ööpäevas või määrata teile muu ravimi (vt ka lõik 3 „Kuidas Jardiance'i võtta“).
- kui teil on rasked maksaprobleemid, mis puhul võib teie arst määrata teistsuguse ravi.
- kui esineb dehüdratsioonioht, näiteks:
 - kui teil on iiveldus, kõhulahtisus või palavik, või kui te ei suuda süüa ega juua;

- kui võtate ravimeid, mis suurendavad uriinitootmist [diureetikumid] või langetavad vererõhku;
- kui olete 75-aastane või vanem.

Võimalikud nähud on loetletud lõigus 4, jaotises „Dehüdratsioon“. Arst võib paluda teil Jardiance'i võtmise kuni paranemiseni lõpetada, et ennetada liiga suurt vedelikukadu. Küsige nõu dehüdratsiooni vältimise kohta.

- kui teil on raske neerupõletik või palavikuga kulgev kuseteedepõletik. Arst võib paluda teil Jardiance'i võtmise kuni paranemiseni lõpetada.

Kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lihaste piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige otsekohe oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lihaste fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid raske või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

Jalgade hooldus

Kõik suhkurtõvega patsiendid peavad kontrollima regulaarselt oma jalgu ning järgima kõiki tervishoiutöötaja antud soovitusi jalgade hoolduse osas.

Neerufunktsioon

Enne ravimi võtmist ja sellega ravi ajal tuleb kontrollida teie neere.

Uriini glükoosisisaldus

Ravimi võtmise ajal selle toimemehhanismi tõttu näitavad uriinianalüüsid, et uriin sisaldab suhkrut.

Lapsed ja noorukid

Jardiance'i võib kasutada 2. tüüpi suhkurtõve raviks 10-aastastel ja vanematel lastel. Alla 10-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Jardiance'i ei ole soovitatav kasutada südamepuudulikkuse ega kroonilise neeruhaiguse raviks alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest selle ravimi kasutamist ei ole nendes vanuserühmades uuritud.

Muud ravimid ja Jardiance

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage kindlasti arstile, kui:

- te kasutate uriinitootmist suurendavaid ravimeid (diureetikume). Arst võib paluda teil Jardiance'i võtmise lõpetada. Liigse vedelikukaotuse võimalikud tunnused on loetletud lõigus 4.
- te kasutate teisi veresuhkru sisaldust vähendavaid ravimeid, näiteks insuliini või sulfonüüluurea preparaate. Arst võib soovida nende teiste ravimite annust vähendada, et ennetada veresuhkru liigset alanemist (hüpoglükeemiat).
- te võtate liitiumi, sest Jardiance võib vähendada liitiumi kogust veres.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge kasutage Jardiance'i, kui olete rase. Ei ole teada, kas Jardiance on sündimata lapsele kahjulik. Ärge kasutage Jardiance'i imetamise ajal. Ei ole teada, kas Jardiance eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Jardiance mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Selle ravimi kasutamine koos sulfonüüluurearühma ravimite või insuliiniga võib põhjustada veresuhkru langust liiga madalale (hüpoglükeemiat), mis võib tekitada selliseid sümptomeid nagu väris, higistamine või nägemise muutused, mis omakorda võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete Jardiance'i kasutamise ajal peapööritust, siis ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

Jardiance sisaldab laktoosi

Jardiance sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Jardiance sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Jardiance'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Jardiance'i soovitatav annus on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, siis otsustab arst, kas veresuhkru kontrolli all hoidmiseks on vaja suurendada teie annust 25 milligrammini üks kord ööpäevas.
- Kui teil on probleeme neerudega, võib arst otsustada mitte suurendada annust üle 10 mg üks kord ööpäevas.
- Arst määrab teile sobiva annuse. Ärge muutke ravimi annust, kui arst ei ole seda öelnud.

Ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt koos veega alla.
- Tableti võib võtta nii koos toiduga kui ka ilma.
- Tableti võib sisse võtta mistahes kellaajal. Proovige tablett iga päev sisse võtta samal kellaajal. See aitab ravimi võtmise vajadust meeles pidada.

Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, siis võib arst määrata Jardiance'i koos mõne teise suhkurtõveravimiga. Tervisele parimate tulemuste saamiseks võtke kõiki ravimeid vastavalt arsti juhisteile.

Sobiva dieedi järgimine ja füüsiline koormus aitab organismil veresuhkrut paremini kasutada. Jardiance'i kasutamise ajal tuleb jätkata arsti soovitatud dieedi ja füüsilise koormusega.

Kui te võtate Jardiance'i rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate Jardiance'i rohkem kui ette nähtud, rääkige kohe oma arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimipakk kaasa.

Kui te unustate Jardiance'i võtta

Kui unustasite tableti võtta, siis sõltub edasine sellest, millal tuleb võtta järgmine annus.

- Kui järgmise annuseni on 12 tundi või rohkem, võtke Jardiance sisse kohe, kui meenub. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Kui järgmise annuseni on vähem kui 12 tundi, jätke vahelejäanud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui Jardiance jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Jardiance'i võtmise

Ärge katkestage Jardiance'i võtmist ilma arstiga rääkimata, välja arvatud juhul, kui te kahtlustate, et teil on ketoatsidoos (vt alalõik „Ketoatsidoos“ lõigus „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi ja te lõpetate Jardiance'i võtmise, võib teie veresuhkru sisaldus suurened.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Juhul kui teil esineb ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse:

Raske allergiline reaktsioon, täheldatud aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Raske allergilise reaktsiooni võimalikud nähud võivad olla muu hulgas:

- näo-, huulte, suu-, keele- või kõriturse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust.

Ketoatsidoos, täheldatud aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Ketoatsidoosi haigusnähud on järgmised (vt ka lõik 2, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

- ketokehade arvu suurenemine uriinis või veres
- kiire kaalulangus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- ülemäärane janu
- kiire ja sügav hingamine
- segasusseisund
- ebataoline unisus või väsimus
- magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi imelik lõhn.

See võib tekkida sõltumata vere suhkrusisaldusest. Arst võib Jardiance-ravi kas ajutiselt või lõplikult peatada.

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, võtke ühendust oma arstiga nii kiiresti kui võimalik.

Madal veresuhkur (hüpoglükeemia), mida esineb väga sageli (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Kui te kasutate Jardiance'i koos mõne teise veresuhkru alandaja, näiteks sulfonüüluurea või insuliiniga, on madala veresuhkru tekkerisk suurem. Madala veresuhkru tunnused võivad olla:

- värin, higistamine, suur ärevus või segadus, kiire pulss
- suur söögiisu, peavalu.

Arst räägib teile, kuidas korrigeerida madalat veresuhkrusisaldust ja mida teha, kui teil tekib mõni ülalnimetatud tunnus. Kui teil on madala veresuhkru sümptomid, siis võtke glükoositablette, sööge ära suure suhkrusisaldusega suupiste või jooge puuviljamahla. Võimalusel mõõtke oma veresuhkrut ja puhake.

Kuseteede infektsioon, esineb sageli (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Kuseteede nakkuse sümptomid on:

- põletav tunne urineerimisel
- hägune uriin
- valu vaagnapiirkonnas või selja keskosas (kui haigestunud on ka neerud).

Urineerimisvajadust või urineerimissagedust võib suurendada ka see, kuidas Jardiance toimib, kuid tegemist võib olla ka kuseteede nakkuse sümptomitega. Kui sümptomid süvenevad, peate võtma ühendust oma arstiga.

Dehüdratsioon, esineb väga sageli (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Vedelikukaotuse tunnused ei ole spetsiifilised, kuid nendeks võivad olla:

- ebataoline janu
- pearinglus või tasakaaluhäire püstitõusmisel
- minestamine või teadvusekaotus.

Muud Jardiance'i võtmisega seotud kõrvaltoimed:

Sage

- pärmseenenakkus välissuguelunditel (kandidiaas)
- tavapärasest suurem uriinikogus või urineerimissagedus
- sügelus
- lööve või punetav nahk – see võib olla sügelev ja põhjustada nahakühme, vedelikueritust või villid
- janu
- vereanalüüsid võivad näidata vere rasvasisalduse (kolesterool) suurenemist
- kõhukinnisus.

Aeg-ajalt

- nõgestõbi
- pingetunne või valu põie tühjendamisel
- vereanalüüsid võivad näidata neerufunktsiooni aeglustumist (kreatiniin või urea)
- vereanalüüsid võivad näidata vere punaliblede kontsentratsiooni tõusu (hematokrit).

Harv

- nekrotiseeriv lahkliha fastsiit ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede raske infektsioon).

Väga harv

- neerupõletik (tubulointerstitsiaalne nefriit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jardiance'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on kahjustatud või kahtlane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jardiance sisaldab

- Toimeaine on empaglifloosiin.
 - Üks tablett sisaldab 10 mg või 25 mg empaglifloosiini.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: laktoosmonohüdraat (vt lõigu 2 lõpus jaotist „Jardiance sisaldab laktoosi“), mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos (vt

- lõigu 2 lõpus jaotist „Jardiance sisaldab naatriumi“), kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat;
- õhuke polümeerikatte: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, makrogool (400), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Jardiance välja näeb ja pakendi sisu

Jardiance'i 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, kahvatukollased, kaksikkumerad ja kaldservadega. Tableti ühele küljele on pressitud „S10“ ja teisele küljele Boehringer Ingelheimi logo. Tableti läbimõõt on 9,1 mm.

Jardiance'i 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, kahvatukollased ja kaksikkumerad. Tableti ühele küljele on pressitud „S25“ ja teisele küljele Boehringer Ingelheimi logo. Tablett on 11,1 mm pikk ja 5,6 mm lai.

Jardiance'i tabletid on saadaval ühikannustena perforeeritud PVC/alumiiniumblistrites. Pakendis on 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Kreeka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.