

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete
Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg empagliflozina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 25 mg empagliflozina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete

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

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sladkorna bolezen tipa 2

Zdravilo Jardiance je indicirano pri odraslih bolnikih in otrocih, starih 10 let in več, za zdravljenje neustrezno urejene sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti:

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

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

Srčno popuščanje

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s simptomatskim kroničnim srčnim popuščanjem.

Kronična ledvična bolezen

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično ledvično boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Sladkorna bolezen tipa 2

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

Srčno popuščanje

Priporočeni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan.

Kronična ledvična bolezen

Priporočeni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan.

Vse indikacije

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

Če bolnik odmerek izpusti, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, vendar v istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Zaradi omejenih izkušenj, zdravljenja z empagliflozinom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z $\text{oGF} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pri bolnikih z $\text{oGF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je dnevni odmerek empagliflozina 10 mg.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z $\text{oGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je učinkovitost empagliflozina pri zniževanju ravni glukoze zmanjšana, pri tistih z $\text{oGF} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pa verjetno odsotna. Zato je v primeru, da oGF pade pod $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje ravni glukoze, v kolikor je to potrebno (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Jetrna okvara

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

Starejši

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Pri bolnikih, starih 75 let in več, je treba upoštevati večje tveganje za zmanjšanje volumna (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan. Pri bolnikih, ki prenašajo 10 mg empagliflozina enkrat na dan in potrebujejo dodatno urejenost glikemije, je odmerek mogoče povečati na 25 mg enkrat na dan (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Za otroke z $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in otroke, mlajše od 10 let, podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost empagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja ali kronične ledvične bolezni pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje; pogoltnejo se cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Empagliflozin se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (glejte »Ketoacidoza« v poglavju 4.4).

Ketoacidoza

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, vključno z empagliflozinom, so poročali o primerih ketoacidoze, vključno z življenje ogrožujočimi in smrtnimi primeri. V številnih primerih je bila klinična slika atipična, s samo zmerno zvišanimi vrednostmi glukoze v krvi, ki so bile pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je pri večjih odmerkih empagliflozina verjetnost za pojav ketoacidoze povečana. Čeprav je pojav ketoacidoze pri bolnikih brez sladkorne bolezni manj verjeten, so o primerih poročali tudi pri teh bolnikih.

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

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

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z empagliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

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

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

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

Zdravila Jardiance se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Podatki iz programa kliničnih preskušanj pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 so pokazali povečano število primerov

ketoacidoze, ki se je pri bolnikih, zdravljenih z 10 mg in 25 mg empagliflozina kot dodatka k insulinu, pojavljala pogosto v primerjavi s placebom.

Ledvična okvara

Zaradi omejenih izkušenj, zdravljenja z empagliflozinom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z $\text{oGF} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pri bolnikih z $\text{oGF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je dnevni odmerek empagliflozina 10 mg (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost empagliflozina pri zniževanju ravni glukoze je odvisna od delovanja ledvic; pri bolnikih z $\text{oGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je učinkovitost empagliflozina zmanjšana, pri tistih z $\text{oGF} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pa verjetno odsotna (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

Spremljanje delovanja ledvic

Priporoča se spremljanje delovanja ledvic kot sledi:

- Pred uvedbo empagliflozina in nato redno med zdravljenjem, tj. vsaj enkrat letno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- Pred uvedbo katerega koli sočasnega zdravila, ki lahko negativno vpliva na delovanje ledvic.

Tveganje za zmanjšanje volumna

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

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

Starejši

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

Zapletene okužbe sečil

Pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, so poročali o primerih zapletenih okužb sečil, vključno s pielonefritisom in urosepso (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je treba pri bolnikih z zapleteno okužbo sečil razmisliti o začasni prekinitvi empagliflozina.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Poročali so o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierova gangrena) pri bolnikih in bolnicah s sladkorno boleznijo, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierovo gangreno, je treba zdravilo Jardiance ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Amputacije na spodnjih okončinah

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

Poškodba jeter

V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom so poročali o primerih poškodbe jeter. Vzročne povezave med empagliflozinom in poškodbami jeter niso ugotovili.

Zvišan hematokrit

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

Kronična ledvična bolezen

Bolniki z albuminurijo imajo lahko več koristi od zdravljenja z empagliflozinom.

Infiltrativna bolezen ali kardiomiopatija takotsubo

Bolnikov z infiltrativno boleznijo ali s kardiomiopatijo takotsubo niso posebej preučevali. Učinkovitost pri teh bolnikih zato ni bila dokazana.

Laboratorijska ocena seča

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

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo 1,5-AG ni priporočljivo, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo oceniti urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih se priporoča uporabo drugih metod za spremljanje urejenosti glikemije.

Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

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

Insulin in sekretagogi insulina

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

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na empagliflozin

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

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

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

Učinka indukcije UGT na empagliflozin (npr. indukcija zaradi rifampicina ali fenitoina) niso preučili. Sočasno zdravljenje z znanimi induktorji encimov UGT ni priporočljivo zaradi možnega tveganja za zmanjšano učinkovitost. Če je treba sočasno uporabljati induktorja teh encimov UGT, je treba spremljati urejenost glikemije za oceno ustreznega odziva na zdravilo Jardiance.

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

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

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

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

Učinki empagliflozina na druga zdravila

Empagliflozin lahko poveča izločanje litija prek ledvic, zaradi česar se lahko znižajo ravni litija v krvi. Koncentracijo litija v serumu je treba pogosteje spremljati po začetku zdravljenja z empagliflozinom in po spremembi odmerka. Bolnika napotite k zdravniku, ki je predpisal litij, da bo lahko spremljal koncentracijo litija v serumu.

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Sladkorna bolezen tipa 2

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

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

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

Srčno popuščanje

V študijah EMPEROR so bili vključeni bolniki s srčnim popuščanjem in bodisi zmanjšanim iztisnim deležem (n = 3.726) ali ohranjenim iztisnim deležem (n = 5.985), ki so jih zdravili z empagliflozinom v odmerku po 10 mg ali placebom. Približno polovica bolnikov je imela sladkorno bolezen tipa 2. Najpogostejši neželeni učinek v združenih študijah EMPEROR-Reduced in EMPEROR-Preserved je bil zmanjšanje volumna (empagliflozin 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %).

Kronična ledvična bolezen

V študijo EMPA-KIDNEY so bili vključeni bolniki s kronično ledvično boleznijo (n = 6.609), ki so jih zdravili z empagliflozinom v odmerku po 10 mg ali placebom. Približno 44 % bolnikov je imelo sladkorno bolezen tipa 2. Najpogostejša neželena učinka v študiji EMPA-KIDNEY sta bila protin (7,0 % pri empagliflozinu v primerjavi z 8,0 % pri placebu) in akutna poškodba ledvic (2,8 % pri empagliflozinu v primerjavi s 3,5 % pri placebu), o katerih so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Splošni varnostni profil empagliflozina je bil pri preučevanih indikacijah na splošno skladen.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

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

Preglednica 1: Tabelačni pregled neželenih učinkov (MedDRA), o katerih so poročali pri s placebom nadzorovanih študijah in na osnovi izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil ^a okužbe sečil (vključno s pielonefritisom in urosepso) ^a		nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierova gangrena)*	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija (pri uporabi s sulfonilsečnino ali insulinom) ^a	žeja	ketoacidoza*		
<i>Bolezni prebavil</i>		zaprtje			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus (generaliziran) izpuščaj	urtikarija angioedem		
<i>Žilne bolezni</i>	zmanjšanje volumna ^a				
<i>Bolezni sečil</i>		pogostejše uriniranje ^a	disurija		tubulointersticijski nefritis
<i>Preiskave</i>		zvišana raven lipidov ^a	zvišana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerulne filtracije ^a zvišan hematokrit ^a		

^a za dodatne informacije glejte spodnja podpoglavja

* glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

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

V študijah srčnega popuščanja EMPEROR so pri uporabi kot dodatno zdravljenje k sulfonilsečnini ali insulinu zabeležili podobno pogostnost hipoglikemije (empagliflozin 10 mg: 6,5 %, placebo: 6,7 %).

Huda hipoglikemija (dogodki, zaradi katerih je potrebno posredovanje)

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

V študijah srčnega popuščanja EMPEROR so hudo hipoglikemijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo opažali s podobno pogostnostjo, kadar so jih zdravili z empagliflozinom ali placebom kot dodatnim zdravljenjem k sulfonilsečnini ali insulinu (empagliflozin 10 mg: 2,2 %, placebo: 1,9 %).

Vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil

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

V študijah srčnega popuščanja EMPEROR je bila pogostnost teh okužb izrazitejša pri bolnikih s sladkorno boleznijo (empagliflozin 10 mg: 2,3 %; placebo: 0,8 %) kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni (empagliflozin 10 mg: 1,7 % placebo: 0,7 %), ki so bili zdravljeni z empagliflozinom, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pogostejše uriniranje

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

V študijah srčnega popuščanja EMPEROR so pogostejše uriniranje opažali s podobno pogostostjo pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (empagliflozin 10 mg: 0,9 %, placebo: 0,5 %).

Okužbe sečil

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

Zmanjšanje volumna

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

Povečana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerularne filtracije

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

Skladno s tem je v študiji EMPA-REG-OUTCOME pri bolnikih, ki so prejeli empagliflozin, vrednost oGF na začetku zdravljenja padla (povprečje: 3 ml/min/1,73 m²). V nadaljevanju zdravljenja se je vrednost oGF ohranila. Po zaključku zdravljenja so se povprečne vrednosti oGF vrile na izhodiščne vrednosti, kar nakazuje na to, da imajo lahko akutne hemodinamske spremembe vlogo pri tovrstnih spremembah delovanja ledvic. Ta pojav so opazili tudi v študijah srčnega popuščanja EMPEROR in študiji EMPA-KIDNEY.

Zvišana raven lipidov v serumu

Povprečno odstotno zvišanje skupnega holesterola od izhodišča je bilo 4,9 % (empagliflozin 10 mg) in 5,7 % (empagliflozin 25 mg) v primerjavi s 3,5 % (placebo); povprečno odstotno zvišanje holesterola HDL od izhodišča 3,3 % (empagliflozin 10 mg) in 3,6 % (empagliflozin 25 mg) v primerjavi z 0,4 % (placebo); povprečno odstotno zvišanje holesterola LDL od izhodišča je bilo 9,5 % (empagliflozin 10 mg) in 10,0 % (empagliflozin 25 mg) v primerjavi s 7,5 % (placebo) in povprečno odstotno zvišanje trigliceridov od izhodišča 9,2 % (empagliflozin 10 mg) in 9,9 % (empagliflozin 25 mg) v primerjavi z 10,5 % (placebo).

Zvišan hematokrit

Povprečna sprememba hematokrita od izhodišča je bila 3,4 % (empagliflozin 10 mg) in 3,6 % (empagliflozin 25 mg) v primerjavi z 0,1 % (placebo). Po 30-dnevnem obdobju spremljanja po prenehanju zdravljenja so se v študiji EMPA-REG Outcome vrednosti hematokrita ponovno približale izhodiščnim.

Pediatrična populacija

V preskušanju DINAMO so zdravili 157 otrok s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 10 let in več, pri čemer je 52 bolnikov prejelo empagliflozin, 52 linagliptin, 53 pa placebo (glejte poglavje 5.1). Med s placebom nadzorovano fazo je bil najbolj pogost neželeni učinek zdravila hipoglikemija, pri čemer so bile v združeni skupini bolnikov, ki so prejeli empagliflozin, skupne ravni višje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (empagliflozin 10 mg in 25 mg, združeno: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Nobeden od teh neželenih dogodkov ni bil resen oz. pri nobenem ni bila potrebna pomoč.

Varnostni profil pri otrocih je bil na splošno podoben varnostnemu profilu pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2), oznaka ATC: A10BK03

Mehanizem delovanja

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

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

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

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

Empagliflozin tudi zmanjša reabsorpcijo natrija in poveča dostavo natrija v distalni tubul. To lahko vpliva na različne fiziološke funkcije, vključno, vendar ne omejeno: na zvečanje tubuloglomerulne povratne zveze in znižanje intraglomerulnega tlaka, na zmanjšanje predobremenitve in poobremenitve srca, na zmanjšanje aktivacije simpatičnega živčevja ter na zmanjšanje obremenitve stene levega prekata, kar se kaže z nižjimi vrednostmi NT-proBNP, kar ima lahko koristne učinke na remodeliranje srca, polnilni tlak in diastolično funkcijo ter ohranjanje strukture in delovanja ledvic. Drugi učinki, kot so zvišanje hematokrita, zmanjšanje telesne mase in znižanje krvnega tlaka, lahko še dodatno prispevajo h koristnim učinkom na srce in ledvice.

Klinična učinkovitost in varnost

Sladkorna bolezen tipa 2

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

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

Zdravljenje z empagliflozinom kot samostojno zdravljenje in v kombinaciji z metforminom, pioglitazonom, sulfonilsečnino, zaviralci DPP-4 in insulinom je povzročilo klinično pomembna izboljšanja HbA1c, glukoze v plazmi na tešče (FPG, *fasting plasma glucose*), telesne mase ter sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pri dajanju empagliflozina po 25 mg je bil delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost HbA1c, in sicer manj kot 7%, večji, število bolnikov, ki so za ureditev glikemije potrebovali reševalno zdravilo, pa manjše kot pri uporabi empagliflozina po 10 mg ali placeba. Znižanje je bilo večje pri bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo HbA1c. Poleg tega je empagliflozin kot dodatek k standardnemu zdravljenju znižal srčno-žilno umrljivost pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in znanim srčno-žilnim obolenjem.

Samostojno zdravljenje

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

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

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

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti 24-tedenske, s placebom nadzorovane študije empagliflozina kot samostojnega zdravljenja^a

	placebo	zdravilo Jardiance		sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
Vrednost HbA1c (%)				
Izhodišče (povprečje)	7,91	7,87	7,86	7,85
Sprememba od izhodišča ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %²				
	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Telesna masa (kg)				
Izhodišče (povprečje)	78,23	78,35	77,80	79,31
Sprememba od izhodišča ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
Sistolni krvni tlak (SBP – systolic blood pressure) (mmHg)⁴				
Izhodišče (povprečje)	130,4	133,0	129,9	132,5
Sprememba od izhodišča ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

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

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

³ 95-odstotni IZ

⁴ LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

* vrednost $p < 0,0001$

Kombinirano zdravljenje

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k metforminu, sulfonilsečnini, pioglitazonu

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k metforminu, metforminu s sulfonilsečnino ali pioglitazonu z metforminom ali brez njega je povzročilo statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšanje vrednosti HbA1c in telesne mase v primerjavi s placebom (preglednica 3). Povzročilo je tudi klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG, sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

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

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti 24-tedenskih s placebom nadzorovanih študij^a

Dodatno zdravljenje k metforminu			
	placebo	zdravilo Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
Vrednost HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	7,90	7,94	7,86
Sprememba od izhodišča ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	79,73	81,59	82,21
Sprememba od izhodišča ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Vrednost SBP (mmHg)²			
Izhodišče (povprečje)	128,6	129,6	130,0
Sprememba od izhodišča ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Dodatno zdravljenje k metforminu s sulfonilsečnino			
	placebo	zdravilo Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
Vrednost HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	8,15	8,07	8,10
Sprememba od izhodišča ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	76,23	77,08	77,50
Sprememba od izhodišča ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
Vrednost SBP (mmHg)²			
Izhodišče (povprečje)	128,8	128,7	129,3
Sprememba od izhodišča ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)

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

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

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

³ LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

* vrednost $p < 0,0001$

V kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih

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

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

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Brez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Brez Met	1000 mg ^c	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Izhodišče (povprečje)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Sprememba od izhodišča ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Primerjava z empa (95 % IZ) 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)			
Primerjava z met (95 % IZ) 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 = metformin; empa = empagliflozin

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

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

^b Dano v dveh enakomerno razdeljenih dnevni odmerkih skupaj z metforminom

^c Dano v dveh enakomerno razdeljenih dnevni odmerkih

*p≤0,0062 za HbA1c

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

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

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

Dodatno zdravljenje k metforminu in linagliptinu 5 mg			
	placebo⁵	empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Izhodišče (povprečja)	7,96	7,97	7,97
Sprememba od izhodišča ¹	0,14	-0,65	-0,56
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Telesna masa (kg)³			
Izhodišče (povprečja)	82,3	88,4	84,4
Sprememba od izhodišča ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Vrednost ŠBP (mmHg)⁴			
Izhodišče (povprečja)	130,1	130,4	131,0
Sprememba od izhodišča ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena; ni del zaporednega testnega postopka za sekundarne opazovane dogodke

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

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

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

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

*Vrednost $p < 0,0001$

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

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

V študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost empagliflozina 25 mg z glimepiridom (do 4 mg na dan) pri bolnikih z neustrezno urejeno glikemijo, ki so dobivali samo metformin, je dnevno zdravljenje z empagliflozinom povzročilo večje zmanjšanje vrednosti HbA1c (preglednica 6), in klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG, v primerjavi z glimepiridom. Dnevno zdravljenje z empagliflozinom je povzročilo statistično značilno zmanjšanje telesne mase, sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka in statistično pomembno manjši delež bolnikov s hipoglikemičnimi dogodki v primerjavi z glimepiridom (2,5 % za empagliflozin, 24,2 % za glimepirid, $p < 0,0001$).

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

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

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

^b Do 4 mg glimepirida

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

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

** vrednost $p < 0,0001$

Dodatno zdravljenje k insulinu

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k večkratnim dnevnim odmerkom insulina

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

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

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

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

	placebo	zdravilo Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
Vrednost HbA1c (%) v 18. Tednu			
Izhodišče (povprečje)	8,33	8,39	8,29
Sprememba od izhodišča ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
Vrednost HbA1c (%) v 52. tednu²			
Izhodišče (povprečje)	8,25	8,40	8,37
Sprememba od izhodišča ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 % v 52. tednu	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Odmerek insulina (i.e./dan) v 52. tednu²			
Izhodišče (povprečje)	89,94	88,57	90,38
Sprememba od izhodišča ¹	10,16	1,33	-1,06
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Telesna masa (kg) v 52. tednu²			
Izhodišče (povprečje)	96,34	96,47	95,37
Sprememba od izhodišča ¹	0,44	-1,95	-2,04
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

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

* vrednost p < 0,0001

** vrednost p = 0,0003

*** vrednost p = 0,0005

vrednost p = 0,0040

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k bazalnemu insulinu

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

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

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

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

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

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

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

* vrednost $p < 0,0001$

** vrednost $p < 0,025$

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

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

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

	placebo	empagliflozin 10 mg	empagliflozin 25 mg	placebo	empagliflozin 25 mg
	Vrednost oGF ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ²			Vrednost oGF ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
Vrednost HbA1c (%)					
Izhodišče (povprečje)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Sprememba od izhodišča ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,05	-0,37
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Telesna masa (kg)²					
Izhodišče (povprečje)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Sprememba od izhodišča ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
Vrednost SBP (mmHg)²					
Izhodišče (povprečje)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Sprememba od izhodišča ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

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

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

* $p < 0,0001$

Srčno-žilni izidi

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji EMPA-REG OUTCOME so primerjali združene odmerke empagliflozina 10 mg in 25 mg, kot dodatek k standardnemu zdravljenju pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in znano boleznijo srca in ožilja, s placebom. Skupno so zdravili in spremljali 7.020 bolnikov (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) za mediano 3,1 leta. Povprečna starost bolnikov je bila 63 let, povprečna vrednost HbA1c 8,1 %, 71,5 % bolnikov je bilo moških. Ob izhodišču je bilo 74 % bolnikov zdravljenih z metforminom, 48 % z insulinom in 43 % s sulfonilsečnino. Približno polovica bolnikov (52,2 %) je imelo vrednost oGF 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m² in 7,7 % jih je imelo vrednost oGF 30–45 ml/min/1,73 m².

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

V primerjavi s placebom je bil empagliflozin boljši pri preprečevanju primarnega opazovanega dogodka kombinacije srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Vodilo učinkov zdravljenja je bilo statistično pomembno zmanjšanje srčno-žilne smrti, pri čemer pri miokardnem infarktu brez smrtnega izida in možganski kapi brez smrtnega izida ni prišlo do statistično pomembnih sprememb. Znižanje srčno-žilne smrtnosti je bilo primerljivo za empagliflozin 10 mg in 25 mg (slika 1) in dokazano z izboljšanjem celokupnega preživetja (preglednica 10). V študiji EMPA-REG OUTCOME je bil učinek empagliflozina na primarni opazovani dogodek kombinacije srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida večinoma neodvisen od glikemičnega nadzora ali delovanja ledvic (oGF) in na splošno skladen pri vseh kategorijah oGF do vrednosti oGF 30 ml/min/1,73 m².

Učinkovitost pri preprečevanju srčno-žilne umrljivosti niso neizpodbitno dokazali pri bolnikih, ki so sočasno prejeli empagliflozin in zaviralce DPP-4, ali pri temnopoltih bolnikih, ker je bila zastopanost teh skupin v študiji EMPA-REG OUTCOME omejena.

Preglednica 10: Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegovi sestavni deli in umrljivost^a

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

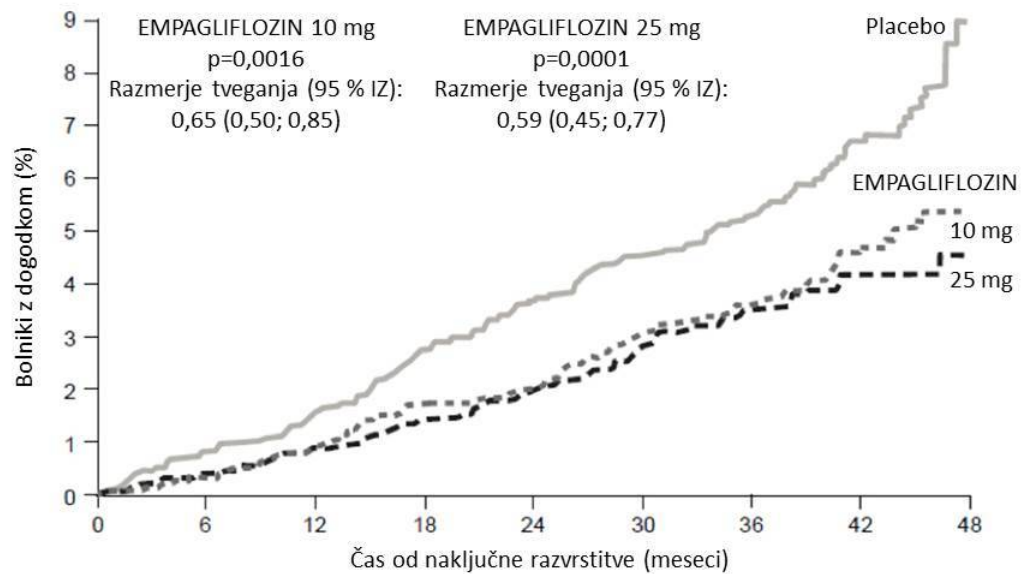
^a zdravljeni, tj. bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek testnega zdravila

^b združeni odmerki empagliflozina 10 mg in 25 mg

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

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

Posamezni odmerki empagliflozina v primerjavi s placebom



Število s tveganjem	EMPAGLIFLOZIN 10 mg		EMPAGLIFLOZIN 25 mg		Placebo				
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Srčno popuščanje, ki zahteva hospitalizacijo

V študiji EMPA-REG-OUTCOME je empagliflozin v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za srčno popuščanje, zaradi katerega bi bolnik moral biti hospitaliziran (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%) (RO 0,65; 95-% IZ 0,50; 0,85).

Nefropatija

V študiji EMPA-REG-OUTCOME je bilo v obdobju do prvega pojava nefropatije razmerje ogroženosti 0,61 (95-% IZ 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7 %) v primerjavi s placebom (18,8 %).

Poleg tega je empagliflozin pokazal večjo (RO 1,82; 95-% IZ 1,40; 2,37) pojavnost ohranjene normo- in mikroalbuminurije (49,7 %) pri bolnikih z izhodiščno makroalbuminurijo v primerjavi s placebom (28,8 %).

Glukoza v plazmi na tešče

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

Vrednost glukoze 2 uri po jedi

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

Bolniki z visoko izhodiščno vrednostjo HbA1c >10 %

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

Telesna masa

V vnaprej specificirani analizi zbranih podatkov 4 s placebom nadzorovanih študij je zdravljenje z empagliflozinom povzročilo zmanjšanje telesne mase (-0,24 kg za placebo, -2,04 kg za empagliflozin 10 mg in -2,26 kg za empagliflozin 25 mg) v 24. tednu, ki se je ohranilo do 52. tedna (-0,16 kg za placebo, -1,96 kg za empagliflozin 10 mg in -2,25 kg za empagliflozin 25 mg).

Krvni tlak

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

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

	placebo	zdravilo Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
Vrednost HbA1c (%) v 12. tednu¹			
Izhodišče (povprečje)	7,90	7,87	7,92
Sprememba od izhodišča ²	0,03	-0,59	-0,62
Razlika glede na placebo ² (95-odstotni IZ)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-urni sistolični krvni tlak v 12. tednu³			
Izhodišče (povprečje)	131,72	131,34	131,18
Sprememba od izhodišča ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Razlika glede na placebo ⁴ (95-odstotni IZ)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-urni diastolični krvni tlak v 12. tednu³			
Izhodišče (povprečje)	75,16	75,13	74,64
Sprememba od izhodišča ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Razlika glede na placebo ⁵ (95-odstotni IZ)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Niz celotne analize (FAS, *full analysis set*)

¹ LOCF, vrednosti po cenzuriranju uporabe antidiabetičnega reševalnega zdravljenja

² Povprečje, prilagojeno za vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost oGF ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

³ LOCF, vrednosti po cenzuriranju uporabe antidiabetičnega reševalnega zdravljenja ali spremembe antihipertenzivnega reševalnega zdravljenja

⁴ Povprečje, prilagojeno za vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču, vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost oGF ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

⁵ Povprečje, prilagojeno za vrednost diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču, vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost oGF ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

* vrednost p < 0,0001

** vrednost p < 0,001

V vnaprej specificirani analizi zbranih podatkov 4 s placebom nadzorovanih študij je zdravljenje z empagliflozinom povzročilo znižanje sistoličnega krvnega tlaka (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) v primerjavi s placebom (-0,5 mmHg) in diastoličnega krvnega

tlaka (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) v primerjavi s placebom (-0,5 mmHg) v 24. tednu, kar se je ohranilo do 52. tedna.

Srčno popuščanje

Empagliflozin pri bolnikih s srčnim popuščanjem in zmanjšanim iztisnim deležem

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija (EMPEROR-Reduced) pri 3.730 bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (stopnje II–IV po klasifikaciji združenja New York Heart Association [NYHA]) in zmanjšanim iztisnim deležem ($LVEF \leq 40\%$), v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost empagliflozina v odmerku po 10 mg enkrat na dan kot dodatka k standardnemu načinu zdravljenja srčnega popuščanja. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega ovrednotenega dogodka bodisi srčno-žilne (SŽ) smrti bodisi hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (HHF – *hospitalisation for heart failure*). Pojavnost ovrednotene HHF (prve in nadaljnjih) in naklon spremembe oGF (CKD-EPI)_{cr} od izhodišča sta bila vključena v konfirmatorno testiranje. Zdravljenje srčnega popuščanja ob izhodišču je vključevalo zaviralce angiotenzinske konvertaze/blokatorje receptorjev za angiotenzin/zaviralec angiotenzinskega receptorja in neprilizina (88,3 %), antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (94,7 %), antagoniste mineralokortikoidnih receptorjev (71,3 %) in diuretike (95,0 %).

V skupino, ki je prejela empagliflozin v odmerku po 10 mg, so randomizirali skupno 1.863 bolnikov (placebo: 1.867), pri katerih je bila mediana časa spremljana 15,7 meseca. Delež moških v preiskovani populaciji je bil 76,1 %, delež žensk 23,9 %, povprečna starost pa je bila 66,8 leta (razpon: 25–94 let), pri čemer je bilo 26,8 % preiskovancev starih 75 let ali več. 70,5 % preiskovane populacije je bilo belcev, 18,0 % Azijcev in 6,9 % temnopoltih/Afroameričanov. Ob randomizaciji je bilo po klasifikaciji NYHA 75,1 % bolnikov uvrščenih v razred II, 24,4 % v razred III in 0,5 % v razred IV. Srednja vrednost LVEF je bila 27,5 %. Ob izhodišču je bila srednja vrednost oGF% 62,0 ml/min/1,73 m², mediana razmerja med albuminom in kreatininom v urinu (UACR – *urinary albumin to creatinine ratio*) pa je bila 22 mg/g. Pri približno polovici bolnikov (51,7 %) je bila vrednost oGF ≥ 60 ml/min/1,73 m², pri 24,1 % od 45 do < 60 ml/min/1,73 m², pri 18,6 % od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² in pri 5,3 % od 20 do < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin je bil superioren pri zmanjševanju tveganja za primarni sestavljeni opazovani dogodek srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja v primerjavi s placebom. Dodatno je empagliflozin pomembno zmanjšal tveganje za pojav HHF (prve in nadaljnjih) ter pomembno zmanjšal stopnjo upada oGF (preglednica 12, slika 2).

Preglednica 12: Učinki zdravljenja za primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegove komponente in ključna sekundarna opazovana dogodka, vključena v predhodno določeni potrditveni postopek testiranja

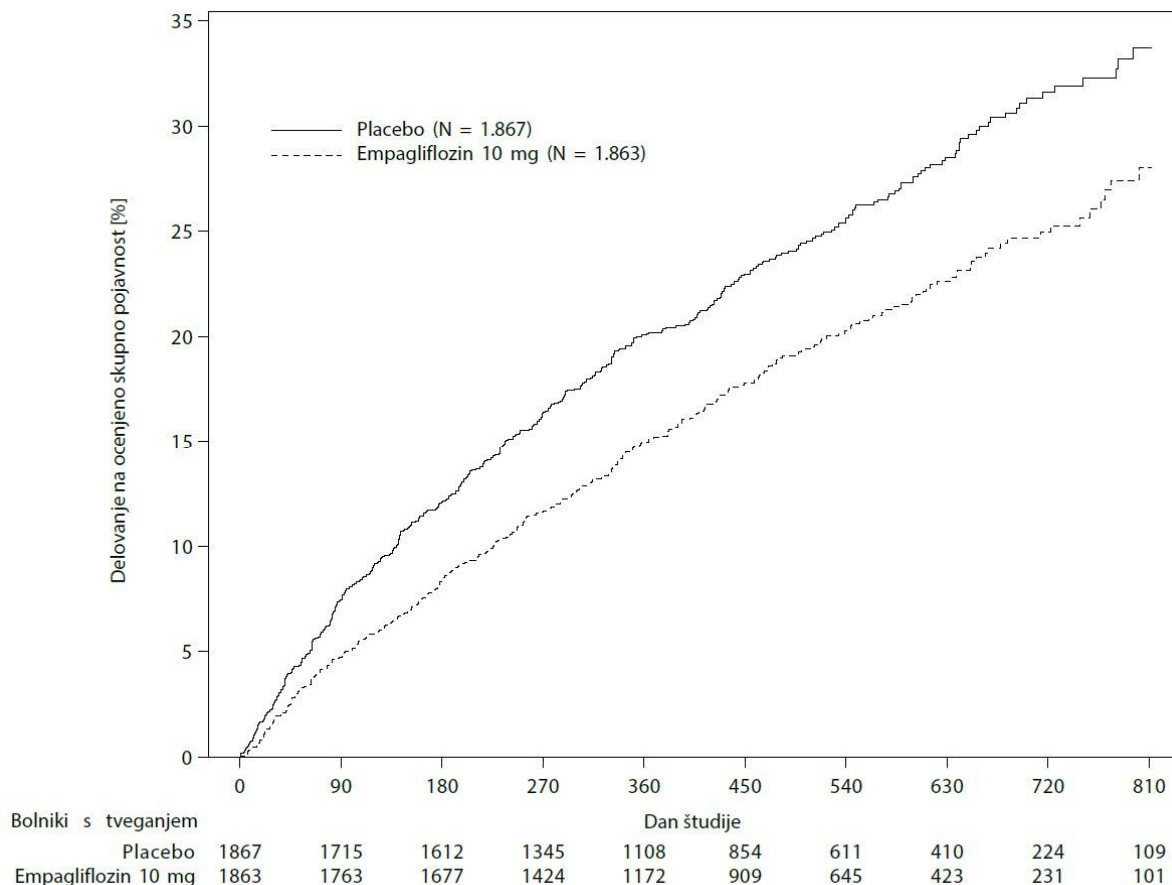
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1.867	1.863
Čas do prve srčno-žilne (SŽ) smrti ali HHF, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-vrednost za superiornost		< 0,0001
SŽ smrt, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)		0,92 (0,75; 1,12)
HHF (prva), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)		0,69 (0,59; 0,81)
HHF (prva in nadaljnje), N dogodkov	553	388
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-vrednost		0,0003
Naklon oGF (CKD-EPI)^{cr**}, stopnja upada (ml/min/1,73 m²/leto)	-2,28	-0,55
Razlika v zdravljenju v primerjavi s placebom (95-% IZ)		1,73 (1,10; 2,37)
p-vrednost		< 0,0001

SŽ = srčno-žilni, HHF = hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja (*hospitalisation for heart failure*), oGF = ocenjena glomerulna filtracija (*estimated glomerular filtration rate*), CKD-EPI = epidemiološka kolaborativna enačba kronične ledvične bolezni (*chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*).

* Dogodke SŽ smrti in HHF je ovrednotil neodvisni odbor za klinične dogodke in jih analiziral glede na randomizirano skupino.

**Naklon oGF je bil analiziran na podlagi zdravljene skupine. Presek je bil pri -0,95 ml/min/1,73 m² za placebo in pri -3,02 ml/min/1,73 m² za empagliflozin. Presek predstavlja akutni učinek na oGF, naklon pa predstavlja dolgoročni učinek.

Slika 2: Čas do prvega dogodka ovrednotene SŽ smrti ali HHF



Rezultati primarnega sestavljenega opazovanega dogodka so bili na splošno konsistentni z razmerjem tveganja (HR – hazard ratio) pod 1 v vseh predhodno določenih podskupinah, vključno z bolniki s srčnim popuščanjem s sladkorno boleznijo tipa 2 ali brez nje in z ledvično okvaro (do oGF 20 ml/min/1,73 m²) ali brez nje.

Empagliflozin pri bolnikih s srčnim popuščanjem in ohranjenim iztisnim deležem

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija (EMPEROR-Preserved) pri 5.988 bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (stopnje II–IV po klasifikaciji NYHA) in ohranjenim iztisnim deležem (LVEF > 40 %), v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost empagliflozina v odmerku po 10 mg enkrat na dan kot dodatka k standardnemu načinu zdravljenja. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega ovrednotenega dogodka bodisi srčno-žilne (SŽ) smrti bodisi hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (HHF – hospitalisation for heart failure). Pojavnost ovrednotene HHF (prve in nadaljnjih) in naklon spremembe oGF (CKD-EPI)cr od izhodišča sta bila vključena v konfirmatorno testiranje. Izhodiščno zdravljenje je vključevalo zaviralce angiotenzinske konvertaze/blokatorje receptorjev za angiotenzin/zaviralec angiotenzinskih receptorjev in neprilizina (80,7 %), antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (86,3 %), antagoniste mineralokortikoidnih receptorjev (37,5 %) in diuretike (86,2 %).

V skupino, ki je prejela empagliflozin v odmerku po 10 mg, so randomizirali skupno 2.997 bolnikov (placebo: 2.991), pri katerih je bila mediana časa spremljana 26,2 meseca. Delež moških v preiskovani populaciji je bil 55,3 %, delež žensk 44,7 %, povprečna starost pa je bila 71,9 leta (razpon: 22–100 let), pri čemer je bilo 43,0 % preiskovancev starih 75 let ali več. 75,9 % preiskovane populacije je bilo belcev, 13,8 % Azijcev in 4,3 % črne rase/Afroameričanov. Ob randomizaciji je bilo po klasifikaciji NYHA 81,5 % bolnikov uvrščenih v razred II, 18,1 % v razred III in 0,3 % v razred IV. Populacija v študiji EMPEROR-Preserved je vključevala bolnike z vrednostjo LVEF < 50 % (33,1 %), LVEF od 50 do < 60 % (34,4 %) in LVEF ≥ 60 % (32,5 %). Ob izhodišču je bila povprečna vrednost oGF 60,6 ml/min/1,73 m², mediana razmerja med albuminom in kreatininom v urinu (UACR – urinary albumin to creatinine ratio) pa je bila 21 mg/g. Pri približno polovici

bolnikov (50,1 %) je bila vrednost oGF ≥ 60 ml/min/1,73 m², pri 26,1 % od 45 do < 60 ml/min/1,73 m², pri 18,6 % od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² in pri 4,9 % od 20 do < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin je bil superioren pri zmanjševanju tveganja za primarni sestavljeni opazovani dogodek srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja v primerjavi s placebom. Dodatno je empagliflozin pomembno zmanjšal tveganje za pojav HHF (prve in nadaljnjih) ter pomembno zmanjšal stopnjo upada oGF (preglednica 13, slika 3).

Preglednica 13: Učinki zdravljenja za primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegove komponente in ključna sekundarna opazovana dogodka, vključena v predhodno določeni potrditveni postopek testiranja

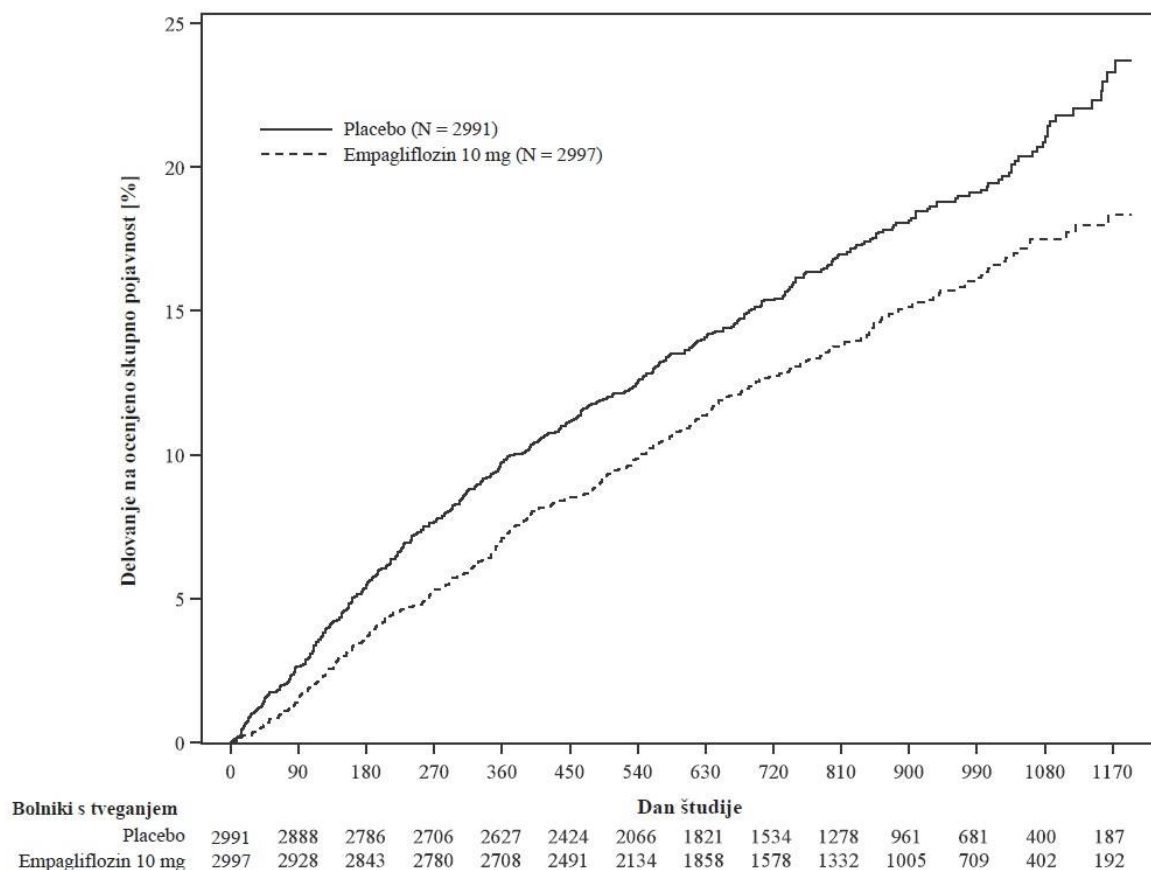
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	2.991	2.997
Čas do prvega dogodka SŽ smrti ali HHF, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)*		0,79 (0,69; 0,90)
p-vrednost za superiornost		0,0003
SŽ smrt, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)		0,91 (0,76; 1,09)
HHF (prva), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)		0,71 (0,60; 0,83)
HHF (prva in nadaljnje), N dogodkov	541	407
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95% IZ)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-vrednost		0,0009
Naklon oGF (CKD-EPI)cr**, stopnja upada (ml/min/1,73 m²/leto)	-2,62	-1,25
Razlika v zdravljenju v primerjavi s placebom (95-% IZ)		1,36 (1,06; 1,66)
p-vrednost		< 0,0001

SŽ = srčno-žilni, HHF = hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja (*hospitalisation for heart failure*), oGF = ocenjena glomerulna filtracija (*estimated glomerular filtration rate*), CKD-EPI = epidemiološka kolaborativna enačba kronične ledvične bolezni (*chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*).

* Dogodke SŽ smrti in HHF je ovrednotil neodvisni odbor za klinične dogodke in jih analiziral glede na randomizirano skupino.

**Naklon oGF je bil analiziran na podlagi zdravljenih skupin. Presek je bil pri -0,18 ml/min/1,73 m² za placebo in pri -3,02 ml/min/1,73 m² za empagliflozin. Presek predstavlja akutni učinek na oGF, naklon pa predstavlja dolgoročni učinek.

Slika 3: Čas do prvega dogodka ovrednotene SŽ smrti ali HHF



Rezultati primarnega sestavljenega opazovanega dogodka so bili konsistentni v vseh predhodno določenih podskupinah, opredeljenih glede na npr. vrednost LVEF, prisotnost sladkorne bolezni ali ledvično funkcijo (do oGF 20 ml/min/1,73 m²).

Kronična ledvična bolezen

Izvedli so randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo empagliflozina v odmerku 10 mg enkrat na dan (EMPA-KIDNEY) kot dodatka standardnemu zdravljenju pri 6.609 bolnikih s kronično ledvično boleznijo (oGF od ≥ 20 do < 45 ml/min/1,73 m² ali oGF od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² z razmerjem med albuminom in kreatininom v urinu (UACR) ≥ 200 mg/g) za oceno srčno-ledvičnih izidov. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava napredovanja ledvične bolezni (trajen upad oGF za ≥ 40 % od randomizacije, trajna vrednost oGF < 10 ml/min/1,73 m², končna ledvična odpoved ali smrt zaradi bolezni ledvic) ali CV smrti. Prvi pojav hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja ali CV smrt, hospitalizacijo zaradi vseh vzrokov (prvo in nadaljnje) ter smrtnost zaradi vseh vzrokov so vključili v potrditveno testiranje. Zdravljenje ob izhodišču je vključevalo ustrezno uporabo zaviralcev RAS (pri 85,2 % zaviralec ACE ali blokator receptorjev za angiotenzin).

V skupino, ki je prejela empagliflozin v odmerku po 10 mg, so randomizirali skupno 3.304 bolnike (placebo: 3.305), pri katerih je bila mediana časa spremljana 24,3 meseca. Delež moških v preiskovani populaciji je bil 66,8 %, delež žensk 33,2 %, povprečna starost pa je bila 63,3 leta (razpon: 18–94 let), pri čemer je bilo 23,0 % preiskovancev starih 75 let ali več. 58,4 % preiskovane populacije je bilo belcev, 36,2 % Azijcev in 4,0 % temnopoltih/Afroameričanov.

Ob izhodišču je bila srednja vrednost oGF 37,3 ml/min/1,73 m²; pri 21,2 % bolnikov je bila vrednost oGF ≥ 45 ml/min/1,73 m², pri 44,3 % od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² in pri 34,5 % < 30 ml/min/1,73 m², vključno z 254 bolniki z vrednostjo oGF < 20 ml/min/1,73 m². Mediana UACR

je bila 329 mg/g; 20,1 % bolnikov je imelo UACR < 30 mg/g, 28,2 % jih je imelo UACR od 30 do ≤300 mg/g in 51,7 % jih je imelo UACR > 300 mg/g. 41,1 % bolnikov je imelo UACR < 200 mg/g. Primarni vzroki kronične ledvične bolezni so bili diabetična nefropatija/diabetična ledvična bolezen (31 %), glomerulna bolezen (25 %), hipertenzivna/renovaskularna bolezen (22 %) in drugi/neznan (22 %).

Empagliflozin je bil superioren pri zmanjševanju tveganja za primarni sestavljeni opazovani dogodek napredovanja ledvične bolezni ali srčno-žilne smrti v primerjavi s placebom (glejte preglednico 14). Dodatno je empagliflozin pomembno zmanjšal tveganje za hospitalizacijo zaradi vseh vzrokov (prvo in nadaljnje).

Preglednica 14: Učinki zdravljenja za primarni sestavljeni opazovani dogodek in ključne sekundarne opazovane dogodke, vključene v predhodno določeni potrditveni postopek testiranja, ter njihove komponente

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3.305	3.304
Čas do prvega pojava napredovanja ledvične bolezni (trajen upad oGF za ≥ 40 % od randomizacije, trajna vrednost oGF < 10 ml/min/1,73 m², končna ledvična odpoved* ali smrt zaradi bolezni ledvic) ali SŽ smrti, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (99,83% IZ)		0,72 (0,59; 0,89)
p-vrednost za superiornost		< 0,0001
Trajen upad oGF za ≥ 40 % od randomizacije, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95-% IZ)		0,70 (0,61; 0,81)
p-vrednost		< 0,0001
Končna ledvična odpoved * ali trajna vrednost oGF < 10 ml/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95-% IZ)		0,69 (0,56; 0,84)
p-vrednost		0,0003
Smrt zaradi bolezni ledvic, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95-% IZ)		
p-vrednost		
SŽ smrt, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95-% IZ)		0,84 (0,60; 1,19)
p-vrednost		0,3366
Končna ledvična odpoved ali SŽ smrt, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95-% IZ)		0,73 (0,59; 0,89)
p-vrednost		0,0023
Pojav hospitalizacije zaradi vseh vzrokov (prve in nadaljnjih), N dogodkov	1.895	1.611
Razmerje tveganja v primerjavi s placebom (99,03-% IZ)		0,86 (0,75; 0,98)
p-vrednost		0,0025

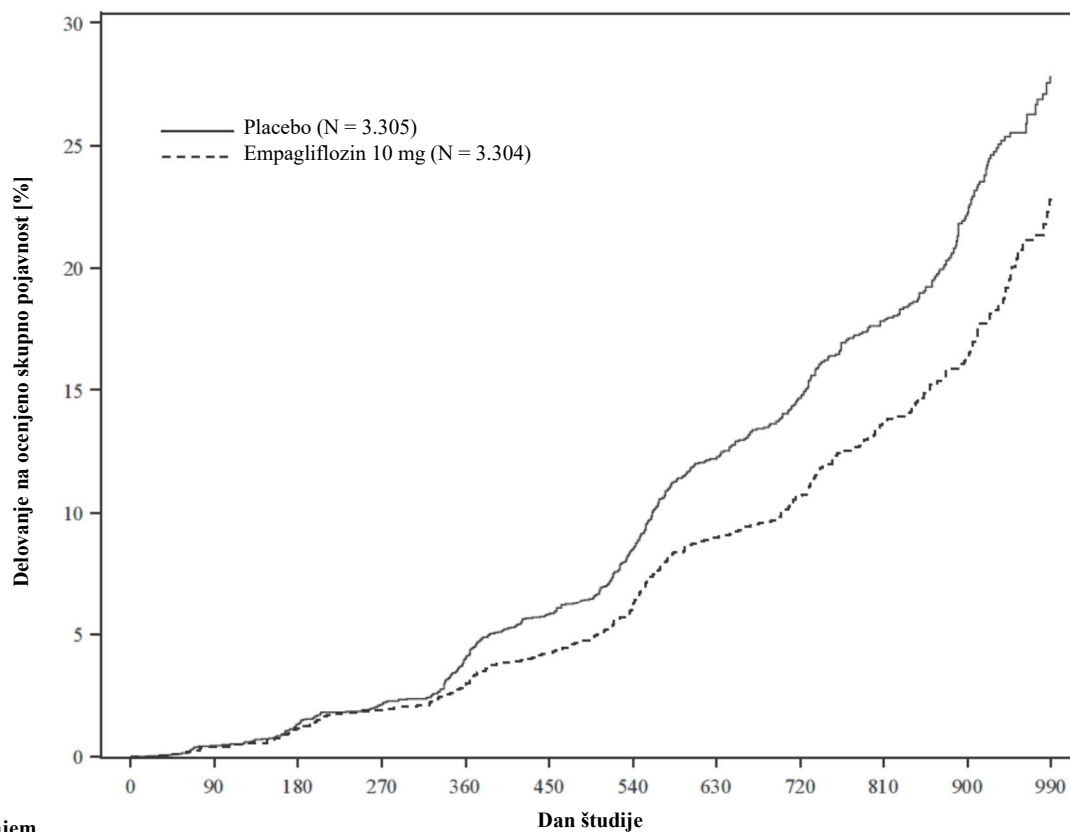
SŽ = srčno-žilni, oGF = ocenjena glomerulna filtracija

* Končna ledvična odpoved je opredeljena kot začetek vzdrževalnega dializnega zdravljenja ali prejem ledvičnega presadka.

** Dogodkov smrti zaradi ledvic je bilo premalo, da bi lahko izračunali zanesljivo razmerje tveganja.

Vnaprej opredeljeno kot eno od dveh meril za prenehanje zdravljenja v vnaprej načrtovani vmesni analizi.

Slika 4 Čas do prvega dogodka napredovanja ledvične bolezni ali ovrednotene SŽ smrti, funkcija skupne ocene pojavnosti



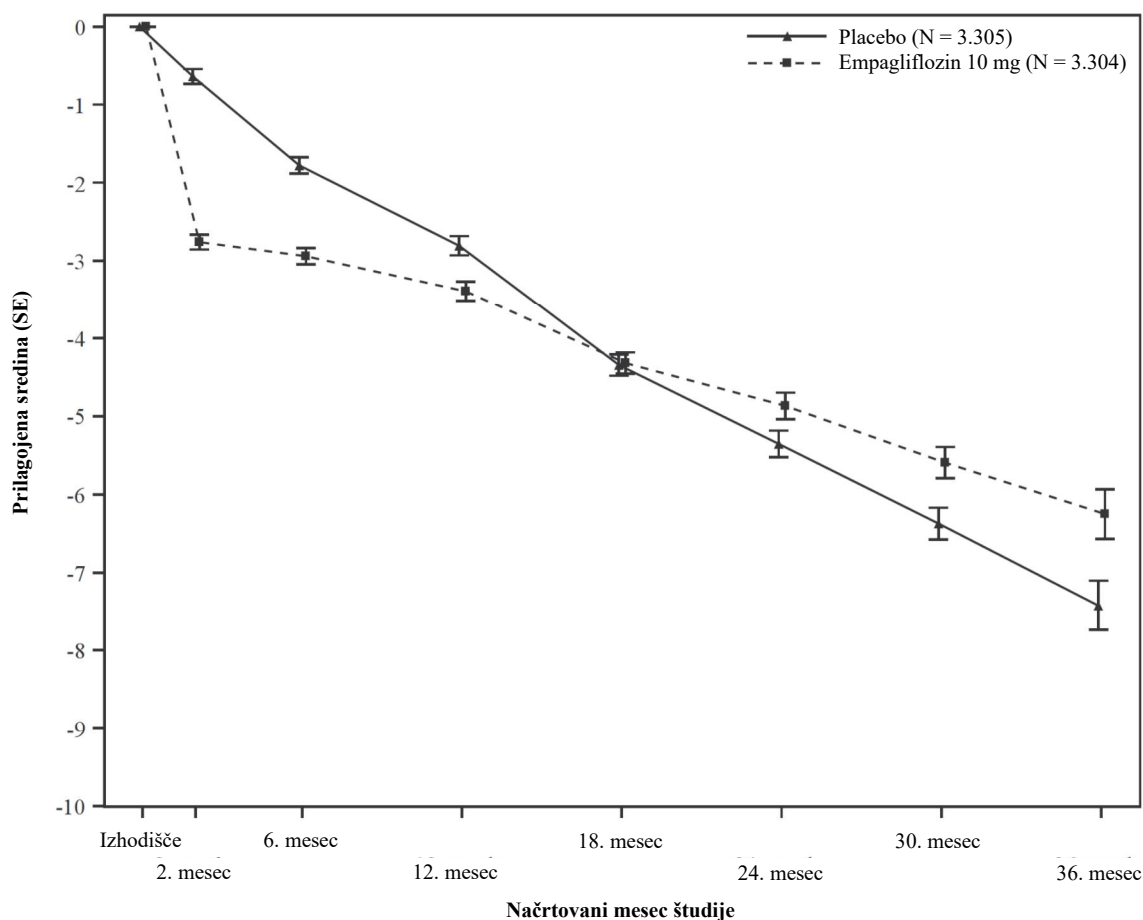
Bolniki s tveganjem

Placebo	3305	3290	3256	3220	3146	2885	2361	1804	1562	1203	681	283
Empagliflozin 10 mg	3304	3289	3256	3220	3176	2926	2398	1851	1610	1255	726	295

Rezultati primarnega sestavljenega opazovanega dogodka so bili na splošno konsistentni v vseh predhodno določenih podskupinah, vključno s kategorijami oGF, osnovnim vzrokom ledvične bolezni, prisotnostjo sladkorne bolezni ali uporabe zaviralcev RAS v ozadju. Koristi zdravljenja so bile izrazitejše pri bolnikih z višjimi stopnjami albuminurije.

Med zdravljenjem je bilo upadanje oGF v odvisnosti od časa počasnejše v skupini, ki je prejela empagliflozin, kot v skupini, ki je prejela placebo (slika 5). Empagliflozin je v primerjavi s placebom upočasnil letno stopnjo upadanja oGF za 1,37 ml/min/1,73 m²/leto (95-% IZ 1,16; 1,59) na podlagi vnaprej določene analize vseh meritev oGF, opravljenih od obiska po 2 mesecih do zadnjega obiska za spremljanje (*follow-up visit*). Več študij empagliflozina je pokazalo, da se je pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, pojavil začetni upad oGF, ki se je po ukinitvi zdravljenja vrnil k izhodiščnim vrednostim, kar potrjuje, da imajo hemodinamične spremembe pomembno vlogo pri akutnih učinkih empagliflozina na oGF.

Slika 5 Sprememba oGF v odvisnosti od časa*



*oGF (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) rezultati MMRM v odvisnosti od časa – randomizirana skupina.

Pediatrična populacija

Sladkorna bolezen tipa 2

Klinično učinkovitost in varnost empagliflozina (10 mg z morebitnim povečanjem odmerka na 25 mg) in linagliptina (5 mg) enkrat na dan so pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, preučevali v s placebom nadzorovani študiji (DINAMO), ki je trajala 26 tednov, z obdobjem varnostnega podaljšanja do 52 tednov. Zdravljenje ob izhodišču, kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti je vključevalo metformin (51 %), kombinacijo metformina in insulina (40,1 %), insulin (3,2 %) ali nič od tega (5,7 %).

Prilagojena povprečna sprememba vrednosti HbA1c med empagliflozinom (n = 52) in placebom (n = 53) v 26. tednu, ki je znašala -0,84%, je bila klinično pomembna in statistično značilna (95-% IZ -1,50; -0,19; p = 0,0116). Poleg tega je zdravljenje z empagliflozinom v primerjavi s placebom povzročilo klinično pomembno prilagojeno povprečno spremembo FPG, ki je znašala -35,2 mg/dl (95-% IZ -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)].

Srčno popuščanje in kronična ledvična bolezen

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Jardiance za vse podskupine pediatrične populacije pri srčnem popuščanju in zdravljenju kronične ledvične bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (oGF < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z ledvično odpovedjo/končno ledvično odpovedjo (ESKD, *end stage kidney disease*), se je vrednost AUC empagliflozina povečala za približno 18 %, 20 %, 66 % oz. 48 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje vrednosti empagliflozina v plazmi so bile podobne pri osebah z zmerno ledvično okvaro in ledvično odpovedjo/ESKD v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje ravni empagliflozina v plazmi so bile približno 20 % večje pri osebah z

blago in hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da se je navidezni peroralni očistek empagliflozina zmanjšal z zmanjšanjem oGF, kar je povzročilo večjo izpostavljenost zdravilu.

Jetrna okvara

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

Indeks telesne mase

Indeks telesne mase ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina na podlagi populacijske farmakokinetične analize. V tej analizi so ocenili, da je vrednost AUC 5,82 %, 10,4 % oz. 17,3 % nižja pri osebah z BMI 30, 35 oz. 45 kg/m² v primerjavi z osebami z indeksom telesne mase 25 kg/m².

Spol

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

Rasa

V populacijski farmakokinetični analizi so ocenili, da je vrednost AUC za 13,5 % večja pri Azijcih z indeksom telesne mase 25 kg/m² v primerjavi z ne-Azijci z indeksom telesne mase 25 kg/m².

Starejši

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

Pediatrična populacija

V pediatrični študiji faze 1 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko empagliflozina (5 mg, 10 mg in 25 mg) pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih ≥ 10 do < 18 let. Opaženi farmakokinetični in farmakodinamični odzivi so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih.

V pediatrični študiji faze 3 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko (sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča) 10 mg empagliflozina z možnim povečanjem odmerka na 25 mg pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let. Opaženo razmerje med izpostavljenostjo in odzivom je bilo pri odraslih in otrocih ter mladostnikih na splošno primerljivo. Peroralno dajanje empagliflozina je povzročilo izpostavljenost v razponu, ki je bil opažen pri odraslih bolnikih.

Opažena geometrična srednja vrednost najnižje koncentracije oz. geometrična sredina koncentracije 1,5 ure po dajanju v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili v skupini, ki je prejela 10 mg empagliflozina enkrat na dan, 26,6 nmol/l oz. 308 nmol/l, v skupini, ki je prejela 25 mg empagliflozina enkrat na dan, pa 67,0 nmol/l oz. 525 nmol/l.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

so jih opazili pri nekaterih vrstah, so vključevali tubularno dilatacijo in mineralizacijo tubulov in medenice pri približno 4-kratni klinični izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC, povezani z odmerkom 25 mg.

Empagliflozin ni genotoksičen.

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani PVC/aluminij pretisni omot za enkratni odmerek.
Velikosti pakiranja po 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. maj 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 14. februar 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg empagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jardiance 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

pretisni omot (perforiran)

1. IME ZDRAVILA

Jardiance 10 mg tablete
empagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg empagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jardiance 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

pretisni omot (perforiran)

1. IME ZDRAVILA

Jardiance 25 mg tablete
empagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Jardiance in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Jardiance

Zdravilo Jardiance vsebuje zdravilno učinkovino empagliflozin.

Zdravilo Jardiance spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci natrijevega glukoznega prenašalca 2 (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2).

Za kaj uporabljamo zdravilo Jardiance

Sladkorna bolezen tipa 2

- Zdravilo Jardiance se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih in otrocih, starih 10 let in več, ki je ne moremo obvladovati samo z dieto in telesno vadbo.
- Zdravilo Jardiance se lahko uporablja brez drugih zdravil pri bolnikih, ki ne morejo jemati metformina (drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni).
- Zdravilo Jardiance se lahko uporablja tudi z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Ta zdravila se lahko jemljejo peroralno ali pa jih injiciramo, kot na primer insulin.

Zdravilo Jardiance deluje tako, da zavira beljakovino SGLT2 v vaših ledvicah. To povzroči izločanje krvnega sladkorja (glukoze) v urin. S tem zdravilo Jardiance znižuje količino sladkorja v krvi.

To zdravilo lahko tudi pomaga preprečiti bolezni srca pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

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

Srčno popuščanje

- Zdravilo Jardiance se uporablja za zdravljenje srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih, ki imajo simptome zaradi oslabiljenega delovanja srca.

Kronična ledvična bolezen

- Zdravilo Jardiance se uporablja za zdravljenje kronične ledvične bolezni pri odraslih bolnikih.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, ki je tako dedna kot posledica življenjskega sloga. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, vaša trebušna slinavka ne tvori dovolj insulina za uravnavo ravni glukoze v krvi, vaše telo pa lastnega insulina ne more učinkovito uporabiti. To povzroči visoke ravni glukoze v krvi, ki imajo lahko za posledico zdravstvene težave, kot so bolezni srca, bolezni ledvic, slepota in slab krvni obtok v okončinah.

Kaj je srčno popuščanje?

Srčno popuščanje se pojavi, če je srce prešibko ali togo in ne more pravilno delovati. To lahko povzroči resne zdravstvene težave in potrebo po zdravljenju v bolnišnici. Najpogostejši simptomi srčnega popuščanja so zasoplost, nenehna utrujenost ali huda utrujenost in otekanje gležnjev.

Zdravilo Jardiance pomaga preprečiti, da bi srce dodatno oslabelo in izboljša simptome.

Kaj je kronična ledvična bolezen?

Kronična ledvična bolezen je dolgotrajna bolezen. Povzročijo jo lahko druge bolezni, kot sta sladkorna bolezen ali visok krvni tlak, ali celo vaš lasten imunski sistem, ki napade ledvice. Če imate kronično ledvično bolezen, lahko vaše ledvice postopoma izgubijo sposobnost ustreznega čiščenja in filtriranja krvi. To lahko privede do resnih zdravstvenih težav, kot so otekanje nog, srčno popuščanje ali potreba po bolnišničnem zdravljenju.

Zdravilo Jardiance pomaga zaščititi vaše ledvice pred izgubo delovanja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jardiance

Ne jemljite zdravila Jardiance

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico:

Ketoacidoza

- če pride do hitre izgube telesne mase, občutka slabosti ali bruhanja, bolečin v želodcu, prekomerne žeje, hitrega in globokega dihanja, zmedenosti, neobičajne zaspanosti ali utrujenosti, sladkastega zadaha, sladkega ali kovinskega okusa v ustih, ali drugačnega vonja urina ali znoja, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "ketoacidoze", resne in včasih življenjsko nevarne težave, ki se lahko pojavi zaradi povišanih ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi, kar je razvidno iz laboratorijskih preiskav. Tveganje za nastanek ketoacidoze lahko povečajo dolgotrajnejše stradanje, prekomerno uživanje alkohola, dehidracija, nenadno zmanjšanje odmerka insulina ali povečana potreba po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.

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

- če imate »sladkorno bolezen tipa 1«. Ta tip se običajno pojavi v mladih letih in ko telo insulina ne proizvaja več. Zdravila Jardiance ne smete jemati, če imate sladkorno bolezen tipa 1.
- če imate hude težave z ledvicami – zdravnik vam bo morda omejil odmerek na 10 mg enkrat na dan ali svetoval uporabo drugega zdravila (glejte tudi poglavje 3, »Kako jemati zdravilo Jardiance«).
- če imate resne težave z jetri – zdravnik vam bo morda svetoval uporabo drugega zdravila.
- če pri vas morda obstaja nevarnost dehidracije, na primer:
 - če vam je slabo, imate drisko ali povišano telesno temperaturo ali ne morete jesti ali piti,

- če jemljete zdravila, ki spodbujajo izločanje urina (diuretiki) ali znižujejo krvni tlak,
- če ste stari 75 let ali več.

Možni znaki so naštetih v poglavju 4 pod "dehidracija". Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Jardiance prenehate jemati, dokler ne okrevate, da preprečite izgubo prevelike količine telesnih tekočin. Vprašajte o tem, kako preprečevati dehidracijo.

- če imate resno okužbo ledvic ali sečil s povišano telesno temperaturo. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Jardiance prenehate jemati, dokler ne okrevate.

Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierova gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierovo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.

Nega stopal

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

Delovanje ledvic

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med zdravljenjem z njim je treba preverjati delovanje vaših ledvic.

Glukoza v urinu

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Jardiance se lahko uporablja pri otrocih, starih 10 let in več, za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Pri otrocih, starih manj kot 10 let, podatkov ni na voljo.

Zdravilo Jardiance se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, za zdravljenje srčnega popuščanja ali kronične ledvične bolezni, saj ga pri teh bolnikih niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Jardiance

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

Pomembno je, da zdravniku poveste:

- če uporabljate zdravila, ki spodbujajo izločanje urina (diuretiki). Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Jardiance. Možni znaki pretirane izgube tekočine iz telesa so naštetih v poglavju 4.
- če jemljete druga zdravila, ki zmanjšujejo količino krvnega sladkorja, kot so insulin ali »sulfonilsečninska« zdravila. Vaš zdravnik bo morda zmanjšal odmerek teh zdravil, da prepreči pojav prenizke ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija).
- če jemljete litij, saj lahko zdravilo Jardiance zmanjša količino litija v krvi.

Nosečnost in dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Jardiance ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Jemanje zdravila Jardiance skupaj z zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzroči znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemijo), ki lahko povzroči simptome, kot so

tresenje, znojenje in spremembe vida, in lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste med jemanjem zdravila Jardiance omotični, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo Jardiance vsebuje laktozo

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

Zdravilo Jardiance vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Jardiance

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

Koliko zdravila vzeti

- Priporočeni odmerek zdravila Jardiance je ena tableta po 10 mg enkrat na dan. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, se bo vaš zdravnik odločil, ali bo odmerek povečal na 25 mg enkrat na dan, v kolikor bo to potrebno za izboljšano uravnavanje vašega sladkorja v krvi.
- Če imate težave z ledvicami, vam bo vaš zdravnik morda odmerek omejil na 10 mg enkrat na dan.
- Vaš zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je za vas primeren. Odmerka ne spreminjajte, če vam tega ni naročil zdravnik.

Jemanje tega zdravila

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

Če imate sladkorno bolezen tipa 2, vam zdravnik lahko predpiše zdravilo Jardiance skupaj z drugim antidiabetičnim zdravilom. Ne pozabite, da morate jemati vsa zdravila tako, kot vam je naročil zdravnik, da bo njihovo delovanje za vaše zdravje najboljše.

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jardiance, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Jardiance

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

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite zdravilo Jardiance takoj, ko se spomnite. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpusite pozabljeni odmerek. Nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Jardiance

Ne prenehajte jemati zdravila Jardiance, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če boste zdravilo Jardiance prenehali jemati, se bodo ravni krvnega sladkorja morda povišale, če imate sladkorno bolezen tipa 2.

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

Huda alergijska reakcija, pojavi se občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Možni znaki hude alergijske reakcije lahko vključujejo:

- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, kar lahko povzroči oteženo dihanje ali požiranje

Ketoacidoza, pojavi se občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Znaki okužbe sečil so:

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

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

Dehidracija, pojavi se zelo pogosto (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Znaki dehidracije niso specifični, vendar lahko vključujejo:

- neobičajno žejo

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

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

Pogosti

- glivična okužba spolovil (kandidoza)
- večje količine seča od običajnih ali potreba po pogostejšem uriniranju
- srbečica
- izpuščaji ali pordela koža – lahko sta srbeča in vključujeta izbokline, izcedek ali mehurje
- žeja
- krvni testi lahko pokažejo povišane ravni maščob (holesterola) v krvi
- zaprtje

Občasni

- koprivnica
- težje praznjenje sečnega mehurja ali bolečina pri praznjenju sečnega mehurja
- krvni testi lahko pokažejo zmanjšano delovanje ledvic (kreatinin ali sečnina)
- krvni testi lahko pokažejo povišane vrednosti rdečih krvnih celic (hematokrit).

Redki

- nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom

Zelo redki

- vnetje ledvic (tubulointersticijski nefritis)

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Jardiance

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jardiance

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

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

Izgled zdravila Jardiance in vsebina pakiranja

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

Premer tablet je 9,1 mm.

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

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

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemčija

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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

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