

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKO CIOWY I ILO CIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg empagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTA FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako:

Monoterapia

W sytuacji, w której sama dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji.

Terapia skojarzona

W skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną, w sytuacji, w której ich stosowanie w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewnia uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczą różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia i leczenie skojarzone

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną. U pacjentów tolerujących dawki 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartościami eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i

wymagaj cych ci lejszej kontroli glikemii, dawka mo na zwi kszy do 25 mg raz na dob . Maksymalna dawka dobowa wynosi 25 mg (patrz poni ej i punkt 4.4).

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodn sulfonylomocznika lub z insulin , konieczne mo e by zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, aby zmniejszy ryzyko wyst pienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci nerek

Z uwagi na mechanizm dziaania empagliflozyny, jej skuteczno zale y od czynno ci nerek. Nie ma konieczno ci dostosowania dawki u pacjentów z warto ci eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min.

Nie nale y rozpoczyna leczenia empagliflozyn u pacjentów z warto ci eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów toleruj cych empagliflozyn , u których warto eGFR obni yła si i utrzymuje si poni ej 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl poni ej 60 ml/min, dawka empagliflozyny nale y dostosowa lub utrzymywa na poziomie 10 mg raz na dob . Nale y przerwa leczenie empagliflozyn u pacjentów, których warto eGFR utrzymuje si poni ej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje si poni ej 45 ml/min (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie nale y stosowa empagliflozyny u pacjentów ze schyłkow niewydolno ci nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, poniewa nie oczekuje si jej skutecznego dziaania u takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci w troby

Nie ma konieczno ci dostosowania dawki u pacjentów z upo ledzeniem czynno ci w troby. U pacjentów z ci kim upo ledzeniem czynno ci w troby ekspozycja na empagliflozyn jest zwi kszone. Do wiadzenie w leczeniu pacjentów z ci kim upo ledzeniem czynno ci w troby jest ograniczone, w zwi zku z czym nie zaleca si stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczno ci dostosowania dawki w zale no ci od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych nale y wzi pod uwag zwi kszone ryzyko zmniejszenia obj to ci płynów (patrz punkty 4.4 i 5.8). Z uwagi na ograniczone do wiadzenie w leczeniu pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca si rozpoczynania leczenia empagliflozyn w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzie

Nie okre lono dotychczas bezpiecze stwa stosowania ani skuteczno ci empagliflozyny u dzieci i młodzie y. Nie ma dost pnych danych.

Sposób podawania

Tabletki mog by przyjmowane jednocze nie z posiłkiem lub niezale nie od niego. Nale y połyka je w cało ci popijaj c wod . W razie pomini cia dawki, pacjent powinien j za y niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie nale y przyjmowa podwójnej dawki tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwra liwo na substancj czynn lub na któr kolwiek substancj pomocnicz wymienion w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania

Ogólne

Produktu Jardiance nie nale y stosowa u pacjentów z cukrzyc typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Stosowanie u pacjentów z upo ledzeniem czynno ci nerek

Nie nale y rozpoczyna leczenia produktem Jardiance u pacjentów z warto ci eGFR poni ej < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów toleruj cych empagliflozyn , których warto eGFR utrzymuje si poni ej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min, dawk empagliflozyny nale y dostosowa lub utrzymywa na poziomie 10 mg raz na dob . Nale y przerwa leczenie empagliflozyn u pacjentów, których warto eGFR utrzymuje si poni ej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje si poni ej 45 ml/min. Nie nale y stosowa empagliflozyny u pacjentów ze schyłkow niewydolno ci nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, poniewa nie oczekuje si jej skutecznego dziaania u takich pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie czynno ci nerek

Z uwagi na mechanizm dziaania empagliflozyny, jej skuteczno zale y od czynno ci nerek. W zwi zku z tym zaleca si ocen czynno ci nerek w nast puj cy sposób:

- Przed rozpocz ciem leczenia empagliflozyn i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).
- Przed rozpocz ciem leczenia jakimkolwiek innym jednocze nie stosowanym produktem leczniczym, który mo e mie niekorzystny wpływ na czynno nerek.

Uszkodzenie w troby

W badaniach klinicznych obejmuj cych empagliflozyn zgłaszano przypadki uszkodzenia w troby. Nie ustalono zwi zku przyczynowo-skutkowego pomi dzy empagliflozyn a uszkodzeniem w troby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem zwi zany jest z diurez osmotyczn , co mo e mie wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i wi cej lat mog by w wi kszym stopniu zagro eni wyst pieniem zmniejszenia obj to ci płynów. Wi ksza liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyn miała dziaania niepo dane zwi zane ze zmniejszeniem obj to ci płynów w porównaniu z pacjentami otrzymuj cymi placebo (patrz punkt 4.8).

Do wiadzenie dotycz ce leczenia pacjentów w wieku 85 i wi cej lat jest ograniczone. Nie zaleca si rozpoczynania leczenia empagliflozyn w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u pacjentów z ryzykiem zmniejszenia obj to ci płynów

Z uwagi na mechanizm dziaania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzyszc glukozurii leczniczej mo e spowodowa nieznacznie zmniejszenie ci nienia krwi (patrz punkt 5.1). W zwi zku z tym nale y zachowa ostro no u pacjentów, dla których taki spadek ci nienia krwi spowodowany przez empagliflozyn mógłby stanowi zagro enie, takich jak pacjenci z rozpoznan chorob układu kr enia, pacjenci stosuj cy leczenie przeciwnadci nieniowe z epizodami niedoci nienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i wi cej lat.

W przypadku stanów, które mog prowadzi do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca si dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ci nienia krwi, testy laboratoryjne wł cznie z oznaczeniem hematokrytu) i st enia elektrolitów u pacjentów przyjmuj cych empagliflozyn . Nale y rozwa y tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyn do czasu wyrównania utraty płynów.

Zakażenia dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie nieplanowane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo, i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (patrz punkt 4.8). Powikłane zakażenia dróg moczowych (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub posocznica moczopochodna) występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Jednak należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Niewydolność serca

Dozwolone w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA I-II jest ograniczone i brak jest dozwolonego stosowania empagliflozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV.

Laboratoryjna analiza moczu

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

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

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

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę

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

Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{max}) i zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

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

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

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

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

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, simwastatyny, torasemidu i hydrochlorotiazidu.

Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 lub UGT1A pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne. Nie badano hamującego wpływu empagliflozyny na UGT2B7.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersi

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 13 076 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny. 2 856 pacjentów otrzymywało 10 mg empagliflozyny, a 3 738 otrzymywało 25 mg empagliflozyny przez co najmniej 24 tygodnie, a 601 lub 881 pacjentów przez co najmniej 76 tygodni w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodnym sulfonilomocznikiem, pioglitazonem, inhibitorem DPP-4 lub insuliną.

W 5 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 2 971 pacjentów, z których 995 otrzymywało placebo, a 1 976 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodnym sulfonilomocznikiem lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nieczęsto
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie ołdziej i inne zakażenia narządów płciowych ^a , zakażenia dróg moczowych ^a	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodnym sulfonylomocznika lub insulin) ^a		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wid (uogólniony)	
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu ^a	dyzuria

^apatrz dodatkowe informacje podane poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Często występowania hipoglikemii zależało od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach.

Łagodna hipoglikemia

Często występowania łagodnej hipoglikemii u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, oraz jako leczenie skojarzone z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, była podobna jak przy stosowaniu placebo. Zwiększone często zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%) oraz jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodnym sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 27,1%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 36,1%; 25 mg empagliflozyny: 34,8%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania).

Ciężka hipoglikemia (hipoglikemia wymagająca interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnym sulfonylomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej. Zwiększone często zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodnym sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania).

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie oł dzi i inne zaka enia narz dów płciowych

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie oł dzi i inne zaka enia narz dów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 4,1%; 25 mg empagliflozyny: 3,7%) w porównaniu z pacjentami otrzymuj cymi placebo (0,9%). Zaka enia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyn w porównaniu z placebo. Ró nica ta była mniej wyra na w przypadku m czyzn. Zaka enia narz dów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zwi kszone oddawanie moczu

Zwi kszone oddawanie moczu (obejmuj ce okre lone wcze niej takie terminy jak cz stomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 3,4%; 25 mg empagliflozyny: 3,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymuj cymi placebo (1,0%). Zwi kszone oddawanie moczu miało przewa nie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana cz sto oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

Zaka enie dróg moczowych

Ogólna cz sto wyst powania zaka e dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepo dane była podobna u pacjentów otrzymuj cych 25 mg empagliflozyny i placebo (7,6%), i wy sza u pacjentów otrzymuj cych 10 mg empagliflozyny (9,3%). Podobnie jak w przypadku placebo, zaka enia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyn z przewlekłymi lub nawracaj cymi zaka eniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ci kie) zaka enia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymuj cych empagliflozyn i placebo. Zaka enia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyn w porównaniu z placebo; nie było takiej ró nicy w przypadku m czyzn.

Zmniejszenie obj to ci płynów

Ogólna cz sto wyst powania zmniejszenia obj to ci płynów (obejmuj cego okre lone wcze niej takie terminy jak spadek ci nienia krwi (okre lony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ci nienia krwi, odwodnienie, niedoci nienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymuj cych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 0,5%; 25 mg empagliflozyny: 0,3%) i placebo (0,3%). Cz sto wyst powania zmniejszenia obj to ci płynów była zwi kszona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymuj cymi placebo (2,1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepo danych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepo danych. Umo liwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzy ci do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby nale ce do fachowego personelu medycznego powinny zgłasza wszelkie podejrzewane działania niepo dane za po rednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w zał czniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano adnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotnie ci maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (o odpowiada 4-krotnie ci maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzyc typu 2. Empagliflozyna zwi kszała wydalanie glukozy z moczem, zwi kszej c obj to wydalanego moczu. Zaobserwowane zwi kszenie obj to ci moczu nie zale y od dawki i nie jest znacz ce klinicznie. Nie ma do wiadczenia w stosowaniu dawek powy ej 800 mg u ludzi.

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem.

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

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana przy leczeniu empagliflozyn wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie 11 250 pacjentów z cukrzycą typu 2 brało udział w 10 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo i lekiem aktywnym, z których 6 015 otrzymywało empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 3 021 pacjentów; 25 mg empagliflozyny: 3 994 pacjentów). Okres leczenia w czterech badaniach wynosił 24 tygodnie; rozszerzenia tych badań oraz inne badania umożliwiły ekspozycję pacjentów na empagliflozynę przez okres do 102 tygodni.

Leczenie empagliflozyną w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem, pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 i insuliny powodowało klinicznie znaczącą poprawę wartości HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG, ang. fasting plasma glucose), masy ciała oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Podawanie empagliflozyny w dawce

25 mg przyniosło wi kszy odsetek pacjentów osi gaj cych docelow warto HbA1c < 7% i mniejsz liczb pacjentów wymagaj cych ratunkowego leczenia hipoglikemizuj cego w porównaniu z podawaniem 10 mg empagliflozyny i placebo. Wi ksza pocz tkowa warto HbA1c była zwi zana z wi kszym spadkiem HbA1c.

Monoterapia

Skuteczno i bezpiecze stwo stosowania empagliflozyny w monoterapii oceniano w trwaj cym 24 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metod podwójnie lepej próby obejmuj cym nieleczonych uprzednio pacjentów. Leczenie empagliflozyn spowodowało znaczne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie warto ci HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 2) oraz znacz ce klinicznie zmniejszenie FPG.

W zaplanowanej z góry analizie pacjentów ($n = 201$) z pocz tkow warto ci HbA1c 8,5%, leczenie empagliflozyn 10 mg spowodowało zmniejszenie HbA1c z warto ci wyj ciowej -1,44%, -1,43% dla 25 mg empagliflozyny i -1,04% dla sitagliptyny, oraz wzrost o 0,01% w przypadku placebo.

W rozszerzeniu tego badania kontrolowanego placebo, prowadzonego metod podwójnie lepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ci nienia krwi utrzymywało si do Tygodnia 52.

Tabela 2: Ocena skuteczno ci empagliflozyny stosowanej w monoterapii w 24-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptyna
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Warto pocz tkowa (rednia)	7,91	7,87	7,86	7,85
Zmiana w stosunku do warto ci pocz tkowej ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacjenci (%) osi gaj cy HbA1c <7% z pocz tkow warto ci HbA1c 7%²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Masa ciała (kg)				
Warto pocz tkowa (rednia)	78,23	78,35	77,80	79,31
Zmiana w stosunku do warto ci pocz tkowej ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
SBP (mmHg)⁴				
Warto pocz tkowa (rednia)	130,4	133,0	129,9	132,5
Zmiana w stosunku do warto ci pocz tkowej ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Populacja pełnej analizy (FAS, ang. full analysis set) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF, ang. last observation carried forward) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizuj cego

¹ rednia skorygowana wobec warto ci pocz tkowej

² Nie oceniano pod k tem znamienne ci statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzaj cych

³ 95% CI

⁴ LOCF, warto ci ocenzone po zastosowaniu przeciwnadci nieniowego leczenia ratunkowego

* warto $p < 0,0001$

Terapia skojarzona

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z metformin i pochodn sulfonilomocznika, pioglitazonem

Leczenie empagliflozyn jako leczenie skojarzone z metformin , skojarzenia metforminy z pochodn sulfonilomocznika lub pioglitazonu w skojarzeniu z metformin lub bez powodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie warto ci HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 3). Ponadto spowodowało znacz ce klinicznie zmniejszenie warto ci FPG oraz skurczowego i rozkurczowego ci nienia krwi w porównaniu z placebo.

W rozszerzeniach tych bada kontrolowanych placebo, prowadzonych metod podwójnie lepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ci nienia krwi utrzymywało si do Tygodnia 52.

Tabela 3: Wyniki badania skuteczno ci w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo^a

Leczenie uzupełniaj ce do leczenia metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Warto pocz tkowa (rednia)	7,90	7,94	7,86
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pacjenci (%) osi gaj cy HbA1c <7% z pocz tkow warto ci HbA1c 7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Masa ciała (kg)			
Warto pocz tkowa (rednia)	79,73	81,59	82,21
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Warto pocz tkowa (rednia)	128,6	129,6	130,0
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Terapia skojarzona z metformin i pochodn sulfonilomocznika			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Warto pocz tkowa (rednia)	8,15	8,07	8,10
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,17	-0,82	-0,77

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

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamiennej różnicy statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciwieniwego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$

Dane o stosowaniu empagliflozyny przez 24 miesiące jako leczenia skojarzonego z metforminą w porównaniu z glicemiridem

W badaniu porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg z glicemiridem (w dawce do 4 mg na dobę) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy stosowaniu samej metforminy, leczenie empagliflozyną podawaną codziennie spowodowało większy spadek HbA1c (Tabela 4) i znacząco klinicznie zmniejszenie FPG w porównaniu z glicemiridem. Empagliflozyna podawana codziennie spowodowała znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz obserwowano statystycznie znamienne mniejszy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemicznymi w porównaniu z glicemiridem (1,6% dla empagliflozyny; 20,4% dla glicemirydu, $p < 0,0001$).

Tabela 4: Wyniki badania skuteczności w 104 tygodniu badania z kontrolą aktywną porównującego tego empagliflozynę z glicemiridem jako leczenie dodane do metforminy^a

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

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

^b Maksymalnie 4 mg glicemirydu

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciwieniwego leczenia ratunkowego

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

** wartość $p < 0,0001$

Leczenie skojarzone z insuliną

Empagliflozyna jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni i ostatnich 12 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia

przedpościłkowego stężenia glukozy < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], i popościłkowego stężenia glukozy < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 5).

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

Tabela 5: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 52 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) w Tygodniu 18			
Wartość początkowa (średnia)	8,33	8,39	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	8,25	8,40	8,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Pacjenci (%) z początkową wartością HbA1c ≥7% osiągnięciem HbA1c <7% w Tygodniu 52			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dawka insuliny (j.m./dobę) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	89,94	88,57	90,38
Zmiana od wartości początkowej ¹	10,16	1,33	-1,06
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Masa ciała (kg) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	96,34	96,47	95,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,44	-1,95	-2,04
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Tygodnie 19-40: schemat leczenia ukierunkowany na cel z dostosowaniem dawki insuliny w celu osiągnięcia wartości glikemii przed posiłkiem <100 mg/dl (5,5 mmol/l), poposiłkowe <140 mg/dl (7,8 mmol/l)

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p = 0,0003$

*** wartość $p = 0,0005$

wartość $p = 0,0040$

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z insuliną bazalną

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

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawienie wartości HbA1c (Tabela 6).

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

Tabela 6: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 78 w badaniu kontrolowanym placebo ocenianym jako empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową z lub bez metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika^a

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

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

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,025$

Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci nerek, dane z 52-tygodniowego badania prowadzonego z kontrol placebo

Skuteczno i bezpiecze stwo stosowania empagliflozyny jako uzupe niaj cego leczenia przeciwcukrzycowego oceniano w trwaj cym 52 tygodnie badaniu prowadzonym metod podwójnie lepej próby z kontrol placebo obejmuj cym pacjentów z upo ledzeniem czynno ci nerek. Leczenie empagliflozyn spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie warto ci HbA1c (Tabela 7) i znacz c klinicznie popraw warto ci FPG w porównaniu do placebo w Tygodniu 24. Poprawa HbA1c, masy ciała i ci nienia krwi utrzymywała si przez okres do 52 tygodni.

Tabela 7: Wyniki z 24 tygodnia badania z kontrol placebo oceniaj cego empagliflozyn u pacjentów z upo ledzeniem czynno ci nerek i cukrzyc typu 2^a

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozy na 25 mg	Placebo	Empagliflozy na 25 mg
	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR 45 do <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Warto pocz tkowa (rednia)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,46 (-0,66; -0,27)
N	89	94	91	84	86
Pacjenci (%) z pocz tkowej warto ci HbA1c 7% osi gaj cy HbA1c <7%²	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
Masa ciała (kg)²					
Warto pocz tkowa (rednia)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,11	-1,39
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-1,28 (-2,08; -0,48)
N	95	98	97	89	91
SBP (mmHg)²					
Warto pocz tkowa (rednia)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizuj cego

¹ rednia skorygowana wobec warto ci pocz tkowej

² Nie oceniano pod k tem znamienne ci statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzaj cych

* p < 0,0001

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W prospektywnej zdefiniowanej z góry metaanalizie niezależnie zweryfikowanych incydentów sercowo-naczyniowych w 12 badaniach klinicznych fazy 2 i 3 z udziałem 10 036 pacjentów z cukrzycą typu 2, empagliflozyna nie zwiększyła ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Stężenie glukozy na czczo

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

Stężenie glukozy 2 godziny po posiłku

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

Pacjenci z wysokimi początkowymi wartościami HbA1c > 10%

W zaplanowanej zbiorczej analizie trzech badań fazy 3 leczenie empagliflozyną w dawce 25 mg metodą otwartą pacjentów z ciężką hiperglikemią (n = 257, średnia początkowa wartość HbA1c 11,2%) spowodowało znaczne klinicznie zmniejszenie HbA1c o 3,27% względem wartości początkowej; w badaniach tych nie podawano placebo ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

Masa ciała

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

Ciśnienie krwi

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ciśnieniem krwi stosujących różne leki przeciwcukrzycowe i maksymalnie 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Leczenie empagliflozyną podawaną raz na dobę spowodowało znacząco statystycznie poprawę HbA1c i 24-godzinnego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oznaczonego przez ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (Tabela 8). Leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie SBP i DBP w pozycji siedzącej.

Tabela 8: Wyniki badania skuteczności w 12 tygodniu badania z kontrolą placebo ocenianej tego empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowanym ciśnieniem krwi^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) w Tygodniu 12¹			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,87	7,92
Zmiana od wartości początkowej ²	0,03	-0,59	-0,62
Różnica względem placebo ² (95% CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-godzinne SBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	131,72	131,34	131,18
Zmiana od wartości początkowej ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Różnica względem placebo ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-godzinne DBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	75,16	75,13	74,64
Zmiana od wartości początkowej ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Różnica względem placebo ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Populacja pełnej analizy (FAS)

¹ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego

² średnia skorygowana wobec wartości początkowej wartości HbA1c, wartości początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciennych produktów leczniczych

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego lub zmianie przeciwnadciennego leczenia ratunkowego

⁴ średnia skorygowana wobec wartości początkowej wartości SBP, wartości początkowej wartości HbA1c, wartości początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciennych produktów leczniczych

⁵ średnia skorygowana wobec wartości początkowej wartości DBP, wartości początkowej wartości HbA1c, wartości początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciennych produktów leczniczych

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,001$

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

Dzieci i młodzie

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny koeficientowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięte było po piętej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodnie z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Wiąkszość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowa dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek ($eGFR < 30 < 90$ ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkow

niewydolno ci nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwi kszone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłow czynno ci nerek. Maksymalne st enie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upo ledzeniem czynno ci nerek i niewydolno ci nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłow czynno ci nerek. Maksymalne st enie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% wi ksze u pacjentów z łagodnym i ci kim upo ledzeniem czynno ci nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłow czynno ci nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, e pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem si warto ci eGFR, co prowadzi do zwi kszenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci w troby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ci kim upo ledzeniem czynno ci w troby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwi kszone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max} , odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłow czynno ci w troby.

Wska nik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, e wska nik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetyk empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, e AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynosz cym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m^2 , w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m^2 .

Płe

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, e płe nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetyk empagliflozyny.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, e AUC jest o 13,5% wi ksze u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynosz cym 25 kg/m^2 ni u pacjentów innych ras zo BMI 25 kg/m^2 .

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, e wiek nie wywiera znaczoego klinicznie wpływu na farmakokinetyk empagliflozyny.

Dzieci i młodzie

Dotychczas nie przeprowadzono bada nad farmakokinetyk empagliflozyny u dzieci i młodzie y.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpiecze stwie

Dane niekliniczne, wynikaj ce z konwencjonalnych bada farmakologicznych dotycz cych bezpiecze stwa, genotoksyczno ci oraz toksycznego wpływu na płodno i wczesny rozwój zarodkowy, nie ujawniaj szczególnego zagro enia dla człowieka.

W długookresowych badaniach toksyczno ci na gryzoniach i psach objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji równej lub wi kszej od 10-krotnie ci klinicznej dawki empagliflozyny. Wi kszo objawów toksycznych była zgodna z nast pstwami farmakologicznymi zwi zanymi z wydalaniem glukozy z moczem i zaburzeniem równowagi elektrolitowej i obejmowała zmniejszenie masy ciała i zawarto ci tłuszczu w organizmie, nasilone spo ycie pokarmu, biegunk , odwodnienie, zmniejszenie st enia glukozy w surowicy i wzrost warto ci innych parametrów surowicy odzwierciedlaj cych nasilenie metabolizmu białek i glukoneogenezy, zmiany dotycz ce oddawania moczu, takie jak wielomocz i glukozuria, oraz zmiany na poziomie mikroskopowym takie jak mineralizacja nerek oraz niektórych tkanek mi kkich i naczyniowych. Mikroskopowe dowody tych nast pstw farmakologicznych w nerkach obserwowane u niektórych gatunków obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, mineralizacj kanalików i miedniczek nerkowych przy ekspozycji (AUC) około 4-krotnie wi kszej od ekspozycji na empagliflozyn zwi zanej z dawk 25 mg.

Empagliflozyna nie ma działania genotoksycznego.

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne uwagi dotyczące przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane z folii PVC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki.

Wielkości opakowania: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne uwagi dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLENIA> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZŁOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKO CIOWY I ILO CIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg empagliflozyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTA FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako:

Monoterapia

W sytuacji, w której sama dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji.

Terapia skojarzona

W skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną, w sytuacji, w której ich stosowanie w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewnia uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczą różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia i leczenie skojarzone

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną. U pacjentów tolerujących dawki 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartościami eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i

wymagaj cych ci lejszej kontroli glikemii, dawka mo na zwi kszy do 25 mg raz na dob . Maksymalna dawka dobowa wynosi 25 mg (patrz poni ej i punkt 4.4).

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodn sulfonylomocznika lub z insulin , konieczne mo e by zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, aby zmniejszy ryzyko wyst pienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci nerek

Z uwagi na mechanizm dziaania empagliflozyny, jej skuteczno zale y od czynno ci nerek. Nie ma konieczno ci dostosowania dawki u pacjentów z warto ci eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min.

Nie nale y rozpoczyna leczenia empagliflozyn u pacjentów z warto ci eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów toleruj cych empagliflozyn , u których warto eGFR obni yła si i utrzymuje si poni ej 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl poni ej 60 ml/min, dawka empagliflozyny nale y dostosowa lub utrzymywa na poziomie 10 mg raz na dob . Nale y przerwa leczenie empagliflozyn u pacjentów, których warto eGFR utrzymuje si poni ej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje si poni ej 45 ml/min (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie nale y stosowa empagliflozyny u pacjentów ze schyłkow niewydolno ci nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, poniewa nie oczekuje si jej skutecznego dziaania u takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci w troby

Nie ma konieczno ci dostosowania dawki u pacjentów z upo ledzeniem czynno ci w troby. U pacjentów z ci kim upo ledzeniem czynno ci w troby ekspozycja na empagliflozyn jest zwi kszone. Do wiadzenie w leczeniu pacjentów z ci kim upo ledzeniem czynno ci w troby jest ograniczone, w zwi zku z czym nie zaleca si stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczno ci dostosowania dawki w zale no ci od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych nale y wzi pod uwag zwi kszone ryzyko zmniejszenia obj to ci płynów (patrz punkty 4.4 i 5.8). Z uwagi na ograniczone do wiadzenie w leczeniu pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca si rozpoczynania leczenia empagliflozyn w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzie

Nie okre lono dotychczas bezpiecze stwa stosowania ani skuteczno ci empagliflozyny u dzieci i młodzie y. Nie ma dost pnych danych.

Sposób podawania

Tabletki mog by przyjmowane jednocze nie z posiłkiem lub niezale nie od niego. Nale y połyka je w cało ci popijaj c wod . W razie pomini cia dawki, pacjent powinien j za y niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie nale y przyjmowa podwójnej dawki tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwra liwo na substancj czynn lub na któr kolwiek substancj pomocnicz wymienion w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jardiance u pacjentów z wartością eGFR poniżej $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub z CrCl $< 60 \text{ ml/min}$. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub CrCl $< 60 \text{ ml/min}$, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min . Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie czynności nerek

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

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Uszkodzenie w troby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8).

Do wiadomości dotyczącej leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u pacjentów z ryzykiem zmniejszenia objętości płynów

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

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

Zakażenia dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie nieplanowane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo, i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (patrz punkt 4.8). Powikłane zakażenia dróg moczowych (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub posocznica moczopochodna) występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Jednak należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Niewydolność serca

Dozwolone w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA I-II jest ograniczone i brak jest dozwolonego stosowania empagliflozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV.

Laboratoryjna analiza moczu

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

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

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

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę

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

Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{max}) i zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

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

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

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

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

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

Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 lub UGT1A1 pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne. Nie badano hamującego wpływu empagliflozyny na UGT2B7.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersi

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 13 076 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny. 2 856 pacjentów otrzymywało 10 mg empagliflozyny, a 3 738 otrzymywało 25 mg empagliflozyny przez co najmniej 24 tygodnie, a 601 lub 881 pacjentów przez co najmniej 76 tygodni w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodnym sulfonilomocznikiem, pioglitazonem, inhibitorem DPP-4 lub insuliną.

W 5 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 2 971 pacjentów, z których 995 otrzymywało placebo, a 1 976 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodnym sulfonilomocznikiem lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nieczęsto
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie ośrodkowego układu nerwowego i inne zakażenia narządów płciowych ^a , zakażenia dróg moczowych ^a	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodnym sulfonilomocznika lub insulin) ^a		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		widok (uogólniony)	
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu ^a	dyzuria

^apatrz dodatkowe informacje podane poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Często występowania hipoglikemii zależało od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach.

Łagodna hipoglikemia

Często występowania łagodnej hipoglikemii u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, oraz jako leczenie skojarzone z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, była podobna jak przy stosowaniu placebo. Zwiększone często zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%) oraz jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodnym sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 27,1%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 36,1%; 25 mg empagliflozyny: 34,8%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania).

Ciężka hipoglikemia (hipoglikemia wymagająca interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnym sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej. Zwiększone często zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodnym sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania).

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie oł dzi i inne zaka enia narz dów płciowych

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie oł dzi i inne zaka enia narz dów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 4,1%; 25 mg empagliflozyny: 3,7%) w porównaniu z pacjentami otrzymuj cymi placebo (0,9%). Zaka enia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyn w porównaniu z placebo. Ró nica ta była mniej wyra na w przypadku m czyzn. Zaka enia narz dów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zwi kszone oddawanie moczu

Zwi kszone oddawanie moczu (obejmuj ce okre lone wcze niej takie terminy jak cz stomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 3,4%; 25 mg empagliflozyny: 3,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymuj cymi placebo (1,0%). Zwi kszone oddawanie moczu miało przewa nie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana cz sto oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

Zaka enie dróg moczowych

Ogólna cz sto wyst powania zaka e dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepo dane była podobna u pacjentów otrzymuj cych 25 mg empagliflozyny i placebo (7,6%), i wy sza u pacjentów otrzymuj cych 10 mg empagliflozyny (9,3%). Podobnie jak w przypadku placebo, zaka enia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyn z przewlekłymi lub nawracaj cymi zaka eniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ci kie) zaka enia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymuj cych empagliflozyn i placebo. Zaka enia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyn w porównaniu z placebo; nie było takiej ró nicy w przypadku m czyzn.

Zmniejszenie obj to ci płynów

Ogólna cz sto wyst powania zmniejszenia obj to ci płynów (obejmuj cego okre lone wcze niej takie terminy jak spadek ci nienia krwi (okre lony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ci nienia krwi, odwodnienie, niedoci nienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymuj cych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 0,5%; 25 mg empagliflozyny: 0,3%) i placebo (0,3%). Cz sto wyst powania zmniejszenia obj to ci płynów była zwi kszona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyn (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymuj cymi placebo (2,1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepo danych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepo danych. Umo liwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzy ci do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby nale ce do fachowego personelu medycznego powinny zgłasza wszelkie podejrzewane działania niepo dane za po rednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w zał czniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano adnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotnie ci maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (o odpowiada 4-krotnie ci maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzyc typu 2. Empagliflozyna zwi kszała wydalanie glukozy z moczem, zwi kszej c obj to wydalanego moczu. Zaobserwowane zwi kszenie obj to ci moczu nie zale y od dawki i nie jest znacz ce klinicznie. Nie ma do wiadzenia w stosowaniu dawek powy ej 800 mg u ludzi.

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem.

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

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana przy leczeniu empagliflozyn wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie 11 250 pacjentów z cukrzycą typu 2 brało udział w 10 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo i lekiem aktywnym, z których 6 015 otrzymywało empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 3 021 pacjentów; 25 mg empagliflozyny: 3 994 pacjentów). Okres leczenia w czterech badaniach wynosił 24 tygodnie; rozszerzenia tych badań oraz inne badania umożliwiły ekspozycję pacjentów na empagliflozynę przez okres do 102 tygodni.

Leczenie empagliflozyną w monoterapii oraz w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem, pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 i insuliny powodowało klinicznie znaczącą poprawę wartości HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG, ang. fasting plasma glucose), masy ciała oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Podawanie empagliflozyny w dawce

25 mg przyniosło wi kszy odsetek pacjentów osi gaj cych docelow warto HbA1c < 7% i mniejsz liczb pacjentów wymagaj cych ratunkowego leczenia hipoglikemizuj cego w porównaniu z podawaniem 10 mg empagliflozyny i placebo. Wi ksza pocz tkowa warto HbA1c była zwi zana z wi kszym spadkiem HbA1c.

Monoterapia

Skuteczno i bezpiecze stwo stosowania empagliflozyny w monoterapii oceniano w trwaj cym 24 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metod podwójnie lepej próby obejmuj cym nieleczonych uprzednio pacjentów. Leczenie empagliflozyn spowodowało znaczne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie warto ci HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 2) oraz znacz ce klinicznie zmniejszenie FPG.

W zaplanowanej z góry analizie pacjentów ($n = 201$) z pocz tkow warto ci HbA1c 8,5%, leczenie empagliflozyn 10 mg spowodowało zmniejszenie HbA1c z warto ci wyj ciowej -1,44%, -1,43% dla 25 mg empagliflozyny i -1,04% dla sitagliptyny, oraz wzrost o 0,01% w przypadku placebo.

W rozszerzeniu tego badania kontrolowanego placebo, prowadzonego metod podwójnie lepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ci nienia krwi utrzymywało si do Tygodnia 52.

Tabela 2: Ocena skuteczno ci empagliflozyny stosowanej w monoterapii w 24-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptyna
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Warto pocz tkowa (rednia)	7,91	7,87	7,86	7,85
Zmiana w stosunku do warto ci pocz tkowej ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacjenci (%) osi gaj cy HbA1c <7% z pocz tkow warto ci HbA1c 7%²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Masa ciała (kg)				
Warto pocz tkowa (rednia)	78,23	78,35	77,80	79,31
Zmiana w stosunku do warto ci pocz tkowej ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
SBP (mmHg)⁴				
Warto pocz tkowa (rednia)	130,4	133,0	129,9	132,5
Zmiana w stosunku do warto ci pocz tkowej ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Populacja pełnej analizy (FAS, ang. full analysis set) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF, ang. last observation carried forward) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizuj cego

¹ rednia skorygowana wobec warto ci pocz tkowej

² Nie oceniano pod k tem znamienno ci statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzaj cych

³ 95% CI

⁴ LOCF, warto ci ocenzone po zastosowaniu przeciwnadci nieniowego leczenia ratunkowego

* warto $p < 0,0001$

Terapia skojarzona

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z metformin i pochodn sulfonylomocznika, pioglitazonem

Leczenie empagliflozyn jako leczenie skojarzone z metformin , skojarzenia metforminy z pochodn sulfonylomocznika lub pioglitazonu w skojarzeniu z metformin lub bez powodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie warto ci HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 3). Ponadto spowodowało znacz ce klinicznie zmniejszenie warto ci FPG oraz skurczowego i rozkurczowego ci nienia krwi w porównaniu z placebo.

W rozszerzeniach tych bada kontrolowanych placebo, prowadzonych metod podwójnie lepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ci nienia krwi utrzymywało si do Tygodnia 52.

Tabela 3: Wyniki badania skuteczno ci w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo^a

Leczenie uzupełniaj ce do leczenia metformin			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Warto pocz tkowa (rednia)	7,90	7,94	7,86
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pacjenci (%) osi gaj cy HbA1c <7% z pocz tkow warto ci HbA1c 7%²			
N	207	217	213
Masa ciała (kg)			
Warto pocz tkowa (rednia)	79,73	81,59	82,21
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Warto pocz tkowa (rednia)	128,6	129,6	130,0
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Terapia skojarzona z metformin i pochodn sulfonylomocznika			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Warto pocz tkowa (rednia)	8,15	8,07	8,10
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,17	-0,82	-0,77

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

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamiennej różnicy statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciwiennościowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$

Dane o stosowaniu empagliflozyny przez 24 miesiące jako leczenia skojarzonego z metforminą w porównaniu z glibepirydem

W badaniu porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg z glibepirydem (w dawce do 4 mg na dobę) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy stosowaniu samej metforminy, leczenie empagliflozyną podawaną codziennie spowodowało większy spadek HbA1c (Tabela 4) i znacząco klinicznie zmniejszenie FPG w porównaniu z glibepirydem. Empagliflozyna podawana codziennie spowodowała znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz obserwowano statystycznie znamienne mniejszy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemicznymi w porównaniu z glibepirydem (1,6% dla empagliflozyny; 20,4% dla glibepirydu, $p < 0,0001$).

Tabela 4: Wyniki badania skuteczności w 104 tygodniu badania z kontrolą aktywną porównującego tego empagliflozynę z glibepirydem jako leczenie dodane do metforminy^a

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

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

^b Maksymalnie 4 mg glibepirydu

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciwiennościowego leczenia ratunkowego

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

** wartość $p < 0,0001$

Leczenie skojarzone z insuliną

Empagliflozyna jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni i ostatnich 12 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia

przedpościłkowego stężenia glukozy < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], i popościłkowego stężenia glukozy < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 5).

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

Tabela 5: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 52 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę z lub bez metforminy

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) w Tygodniu 18			
Wartość początkowa (średnia)	8,33	8,39	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	8,25	8,40	8,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Pacjenci (%) z początkową wartością HbA1c ≥7% osiągnięciem HbA1c <7% w Tygodniu 52			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dawka insuliny (j.m./dobę) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	89,94	88,57	90,38
Zmiana od wartości początkowej ¹	10,16	1,33	-1,06
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Masa ciała (kg) w Tygodniu 52²			
Wartość początkowa (średnia)	96,34	96,47	95,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,44	-1,95	-2,04
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Tygodnie 19-40: schemat leczenia ukierunkowany na cel z dostosowaniem dawki insuliny w celu osiągnięcia wartości glikemii przed posiłkiem <100 mg/dl (5,5 mmol/l), poposiłkowe <140 mg/dl (7,8 mmol/l)

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p = 0,0003$

*** wartość $p = 0,0005$

wartość $p = 0,0040$

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z insuliną bazalną

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

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawienie wartości HbA1c (Tabela 6).

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

Tabela 6: Wyniki badania skuteczności w tygodniu 18 i 78 w badaniu kontrolowanym placebo ocenianym empagliflozyną jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową z lub bez metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika^a

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

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

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,025$

Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci nerek, dane z 52-tygodniowego badania prowadzonego z kontrol placebo

Skuteczno i bezpiecze stwo stosowania empagliflozyny jako uzupe niaj cego leczenia przeciwcukrzycowego oceniano w trwaj cym 52 tygodnie badaniu prowadzonym metod podwójnie lepej próby z kontrol placebo obejmuj cym pacjentów z upo ledzeniem czynno ci nerek. Leczenie empagliflozyn spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie warto ci HbA1c (Tabela 7) i znacz c klinicznie popraw warto ci FPG w porównaniu do placebo w Tygodniu 24. Poprawa HbA1c, masy ciała i ci nienia krwi utrzymywała si przez okres do 52 tygodni.

Tabela 7: Wyniki z 24 tygodnia badania z kontrol placebo oceniaj cego empagliflozyn u pacjentów z upo ledzeniem czynno ci nerek i cukrzyc typu 2^a

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozy na 25 mg	Placebo	Empagliflozy na 25 mg
	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR 45 do <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Warto pocz tkowa (rednia)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,46 (-0,66; -0,27)
N	89	94	91	84	86
Pacjenci (%) z pocz tkowej warto ci HbA1c 7% osi gaj cy HbA1c <7%²	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
Masa ciała (kg)²					
Warto pocz tkowa (rednia)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,11	-1,39
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-1,28 (-2,08; -0,48)
N	95	98	97	89	91
SBP (mmHg)²					
Warto pocz tkowa (rednia)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Zmiana od warto ci pocz tkowej ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Ró nica wzgl dem placebo ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizuj cego

¹ rednia skorygowana wobec warto ci pocz tkowej

² Nie oceniano pod k tem znamienno ci statystycznej w wyniku procedury sekwencyjnych testów potwierdzaj cych

* p < 0,0001

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W prospektywnej zdefiniowanej z góry metaanalizie niezależnie zweryfikowanych incydentów sercowo-naczyniowych w 12 badaniach klinicznych fazy 2 i 3 z udziałem 10 036 pacjentów z cukrzycą typu 2, empagliflozyna nie zwiększyła ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Stężenie glukozy na czczo

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

Stężenie glukozy 2 godziny po posiłku

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

Pacjenci z wysoką początkową wartością HbA1c > 10%

W zaplanowanej zbiorczej analizie trzech badań fazy 3 leczenie empagliflozyn w dawce 25 mg metodą otwartą pacjentów z ciężką hiperglikemią (n = 257, średnia początkowa wartość HbA1c 11,2%) spowodowało znaczne klinicznie zmniejszenie HbA1c o 3,27% względem wartości początkowej; w badaniach tych nie podawano placebo ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

Masa ciała

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

Ciepłota krwi

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ciśnieniem krwi stosujących różne leki przeciwcukrzycowe i maksymalnie 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Leczenie empagliflozyn podawanych raz na dobę spowodowało znacząco statystycznie poprawę HbA1c i 24-godzinnego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oznaczonego przez ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (Tabela 8). Leczenie empagliflozyn spowodowało zmniejszenie SBP i DBP w pozycji siedzącej.

Tabela 8: Wyniki badania skuteczności w 12 tygodniu badania z kontrolą placebo ocenianej celem empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowanym ciśnieniem krwi^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) w Tygodniu 12¹			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,87	7,92
Zmiana od wartości początkowej ²	0,03	-0,59	-0,62
Różnica względem placebo ² (95% CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-godzinne SBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	131,72	131,34	131,18
Zmiana od wartości początkowej ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Różnica względem placebo ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-godzinne DBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	75,16	75,13	74,64
Zmiana od wartości początkowej ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Różnica względem placebo ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Populacja pełnej analizy (FAS)

¹ LOCF, wartości oceniane po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego

² średnia skorygowana wobec wartości początkowej wartości HbA1c, wartości początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciennych produktów leczniczych

³ LOCF, wartości oceniane po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego lub zmianie przeciwnadciennego leczenia ratunkowego

⁴ średnia skorygowana wobec wartości początkowej wartości SBP, wartości początkowej wartości HbA1c, wartości początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciennych produktów leczniczych

⁵ średnia skorygowana wobec wartości początkowej wartości DBP, wartości początkowej wartości HbA1c, wartości początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciennych produktów leczniczych

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,001$

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

Dzieci i młodzie

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny całkowity okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągało po przyjęciu tej dawki. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodnie z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Wiąkszość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowa dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek ($eGFR < 30$ - < 90 ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/szybką niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zmniejszone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości $eGFR$, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z upośledzeniem czynności w troyby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności w troyby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zmniejszone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max} , odpowiednio, o 4%, 23% i 48% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością w troyby.

Wskaźnik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².

Płeć

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

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzie

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W długookresowych badaniach toksyczności na gryzoniach i psach objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji równej lub większej od 10-krotności klinicznej dawki empagliflozyny. Wiąszo objawów toksycznych była zgodna z następsstwami farmakologicznymi związanymi z wydalaniem glukozy z moczem i zaburzeniem równowagi elektrolitowej i obejmowała zmniejszenie masy ciała i zawartości tłuszczu w organizmie, nasilone spożycie pokarmu, biegunki, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i wzrost wartości innych parametrów surowicy odzwierciedlających nasilenie metabolizmu białek i glukoneogenezy, zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz i glukozuria, oraz zmiany na poziomie mikroskopowym takie

jak mineralizacja nerek oraz niektórych tkanek miękkich i naczyniowych. Mikroskopowe dowody tych następstw farmakologicznych w nerkach obserwowane u niektórych gatunków obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, mineralizację kanalików i miedniczek nerkowych przy ekspozycji (AUC) około 4-krotnie większej od ekspozycji na empagliflozynę związanej z dawką 25 mg.

Empagliflozyna nie ma działania genotoksycznego.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości empagliflozyna nie związała czy spowodowała nowotworów u samic szczurów a do maksymalnej dawki 700 mg/kg/dob, co odpowiada w przybliżeniu 72-krotnie większej ekspozycji klinicznej (AUC) na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano występowanie związanych z leczeniem łagodnych proliferacyjnych zmian naczyniowych (naczyniaków) przy maksymalnych dawkach, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dob, co odpowiada w przybliżeniu 26-krotnie większej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano występowanie nowotworów z komórek rdzennych w jądrach przy dawce 300 mg/kg/dob i większej, ale nie przy dawce 100 mg/kg/dob, co odpowiada w przybliżeniu 18-krotnie większej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Oba te nowotwory czy spowodowały u szczurów i obserwacja ta najprawdopodobniej nie ma znaczenia dla człowieka.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Kroscarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Makrogol (400)

Tlenek elaza ółty (E172)

6.2 Niezgodno ci farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres wa no ci

3 lata

6.4 Specjalne rodki ostro no ci podczas przechowywania

Brak specjalnych zalece dotycz cych przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawarto opakowania

Blistry perforowane z folii PVC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki.

Wielko ci opakowania: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielko ci opakowa musz znajdowa si w obrocie.

6.6 Specjalne rodki ostro no ci dotycz ce usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady nale y usun zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJ CY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLE > NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

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

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

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę .

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładał okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawić :

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

Jeżeli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP się zbiegną, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWA I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 10 mg tabletki powlekane
Empagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 10 mg empagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE RODKI OSTRO NO CI DOTYCZ CE USUWANIA NIEZU YTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZ CYCH Z NIEGO ODPADÓW, JE LI WŁA CIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOST PNO CI

Produkt leczniczy wydawany na recept .

15. INSTRUKCJA U YCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jardiance 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PERFOROWANE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 10 mg tabletki
Empagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WA NO CI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jardiance 25 mg tabletki powlekane
Empagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 25 mg empagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE RODKI OSTRO NO CI DOTYCZ CE USUWANIA NIEZU YTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZ CYCH Z NIEGO ODPADÓW, JE LI WŁA CIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOST PNO CI

Produkt leczniczy wydawany na recept .

15. INSTRUKCJA U YCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jardiance 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PERFOROWANE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jardiance 25 mg tabletki
Empagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WA NO CI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE