**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete
Jardiance 25 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg empagliflozina.

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*
Jedna tableta sadrži laktozu hidrat što odgovara 154,3 mg bezvodne laktoze.

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 25 mg empagliflozina.

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*
Jedna tableta sadrži laktozu hidrat što odgovara 107,4 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete

Okrugla, blijedožuta, bikonveksna, filmom obložena tableta ukošenih rubova s oznakom „S10“ utisnutom na jednoj i logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (promjer tablete: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete

Ovalna, blijedožuta, bikonveksna, filmom obložena tableta s oznakom „S25“ utisnutom na jednoj i logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (duljina tablete: 11,1 mm, širina tablete: 5,6 mm).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Šećerna bolest tipa 2

Jardiance je indiciran u odraslih i djece u dobi od 10 i više godina za liječenje nedostatno kontrolirane šećerne bolesti tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi
- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinirane terapije, učinke na kontrolu glikemije, kardiovaskularne i bubrežne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

Zatajivanje srca

Jardiance je indiciran u odraslih za liječenje simptomatskog kroničnog zatajivanja srca.

Kronična bubrežna bolest

Jardiance je indiciran u odraslih za liječenje kronične bubrežne bolesti.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Šećerna bolest tipa 2
Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno za monoterapiju i za dodatak kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. U bolesnika koji podnose empagliflozin 10 mg jedanput dnevno, imaju eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 $m^2$ i trebaju jaču kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno. Maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg (vidjeti niže i dio 4.4).

Zatajivanje srca
Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno.

Kronična bubrežna bolest
Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno.

Sve indikacije
Kada se empagliflozin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, moguće je razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U slučaju propuštene doze, doza se treba uzeti čim se bolesnik sjeti; međutim, ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

*Posebne populacije*
*Oštećenje bubrežne funkcije*
Zbog ograničenog iskustva, ne preporučuje se započeti liječenje empagliflozinom u bolesnika s eGFR-om < 20 ml/min/1,73 $m^2$.

U bolesnika s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 $m^2$, dnevna doza empagliflozina je 10 mg.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, djelotvornost empagliflozina u snižavanju glukoze smanjena je u bolesnika s eGFR-om < 45 ml/min/1,73 $m^2$, a vjerojatno odsutna u bolesnika s eGFR-om < 30 ml/min/1,73 $m^2$. Stoga, ako se eGFR snizi ispod 45 ml/min/1,73 $m^2$, treba razmotriti primjenu dodatne terapije za snižavanje glukoze, ukoliko je to potrebno (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

*Oštećenje jetrene funkcije*
Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Izloženost empagliflozinu povećana je u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Terapijsko je iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije ograničeno i stoga se ne preporučuje za primjenu u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

*Starije osobe*
Nije preporučeno prilagođavanje doze prema dobi. U bolesnika u dobi od 75 i više godina treba uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

*Pedijatrijska populacija*
Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno. U bolesnika koji podnose empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i trebaju dodatnu kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za djecu s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 $m^2$ i djecu mlađu od 10 godina.

Sigurnost i djelotvornost empagliflozina za liječenje zatajivanja srca ili za liječenje kronične bubrežne bolesti u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje, progutane cijele s vodom.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Empagliflozin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (vidjeti „Ketoacidoza“ u dijelu 4.4).

Ketoacidoza

U bolesnika sa šećernom bolešću liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su slučajevi ketoacidoze, uključujući i slučajeve opasne po život te slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave ketoacidoze veća pri višim dozama empagliflozina. Iako je manje vjerojatno da će ketoacidoza nastati u bolesnika koji nemaju šećernu bolest, prijavljeni su slučajevi i u takvih bolesnika.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na ketoacidozu ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili ozbiljnih akutnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Uz empagliflozin su opažene ketoacidoza i glukozurija produljenog trajanja. Ketoacidoza može nakon prekida primjene empagliflozina trajati dulje nego što se očekuje s obzirom na njegov poluvijek u plazmi (vidjeti dio 5.2). Na produljeno trajanje ketoacidoze mogu utjecati čimbenici koji nisu povezani s empagliflozinom, kao što je nedostatak inzulina.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od ketoacidoze uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom ketoacidoze tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Jardiance se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Podaci iz programa kliničkih ispitivanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 pokazali su povećanu pojavu ketoacidoze koja je po učestalosti bila česta u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg i 25 mg kada su primjenjivani kao dodatak inzulinu u usporedbi s placebom.

Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog ograničenog iskustva, ne preporučuje se započeti liječenje empagliflozinom u bolesnika s eGFR-om < 20 ml/min/1,73 $m^2$.

U bolesnika s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 $m^2$, dnevna doza empagliflozina je 10 mg (vidjeti dio 4.2).

Djelotvornost empagliflozina u snižavanju glukoze ovisi o bubrežnoj funkciji i smanjena je u bolesnika s eGFR-om < 45 ml/min/1,73 $m^2$, a vjerojatno odsutna u bolesnika s eGFR-om < 30 ml/min/1,73 $m^2$ (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Praćenje funkcije bubrega
Preporučuje se procjena funkcije bubrega kako slijedi:
- prije započinjanja terapije empagliflozinom i periodično tijekom liječenja, tj. barem jedanput godišnje (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- prije započinjanja istodobne terapije bilo kojim lijekom koji može imati negativan učinak na funkciju bubrega.

Rizik od deplecije volumena

Na temelju načina djelovanja SGLT2 inhibitora, osmotska diureza, koja prati glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Stoga treba biti oprezan u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirano sniženje krvnog tlaka moglo predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina.

U slučaju stanja koja mogu dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), u bolesnika koji primaju empagliflozin preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja empagliflozinom dok se gubitak tekućine ne korigira.

Starije osobe

Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Veći broj takvih bolesnika koji su liječeni empagliflozinom, imali su nuspojave povezane s deplecijom volumena u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (vidjeti dio 4.8). Stoga je potrebno naročito paziti na njihov unos volumena u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori).

Kompliciranе infekcije mokraćnog sustava

U bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeni su slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije empagliflozinom.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnica i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući empagliflozin (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Jardiance te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato je li to učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika sa šećernom bolešću važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Oštećenje funkcije jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedična povezanost između empagliflozina i oštećenja funkcije jetre nije ustanovljena.

Povišeni hematokrit

Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s izrazitim povećanjem hematokrita potrebno je pratiti i pregledati zbog moguće podležeće hematološke bolesti.

Kronična bubrežna bolest

Bolesnici s albuminurijom mogu imati više koristi od liječenja empagliflozinom.

Infiltrativna bolest ili Takotsubo kardiomiopatija

Bolesnici s infiltrativnom bolešću ili s Takotsubo kardiomiopatijom nisu posebno proučavani. Stoga djelotvornost u tih bolesnika nije ustanovljena.

Laboratorijske pretrage mokraće

Bolesnici koji uzimaju Jardiance zbog njegovog će mehanizma djelovanja imati pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

Interferencija s testom za određivanje 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću testa za određivanje 1,5-AG, jer mjerenja 1,5-AG nisu pouzdana za procjenu kontrole glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Savjetuje se primjena drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Laktoza

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

*Diuretici*
Empagliflozin može pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje te može povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

*Inzulin i inzulinski sekretagogi*
Inzulin i inzulinski sekretagogi, poput sulfonilureja, mogu povećati rizik od hipoglikemije. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s empagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

*Učinci drugih lijekova na empagliflozin*
Podaci *in vitro* upućuju na to da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferazama UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozin je supstrat humanih prijenosnika za unos OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne OAT1 i OCT2. Empagliflozin je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Istodobna primjena empagliflozina s probenecidom, inhibitorom enzima UGT i prijenosnika OAT3, rezultirala je 26 %-tnim povećanjem vršne koncentracije empagliflozina u plazmi ($C_{max}$) i 53 %-tnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Učinak indukcije UGT-a (npr. indukcija rifampicinom ili fenitoinom) na empagliflozin nije ispitan. Ne preporučuje se istodobno liječenje poznatim induktorima enzima UGT zbog potencijalnog rizika smanjene djelotvornosti. Ako se mora istodobno primijeniti induktor UGT enzima, prikladno je praćenje kontrole glikemije radi procjene odgovora na Jardiance.

Ispitivanje interakcija s gemfibrozilom, *in vitro* inhibitorom prijenosnika OAT3 i OATP1B1/1B3, pokazala je da je $C_{max}$ empagliflozina povećan za 15 %, a AUC za 59 % nakon istodobne primjene. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Inhibicija prijenosnika OATP1B1/1B3 putem istodobne primjene s rifampicinom rezultirala je 75 %-tnim povećanjem vrijednosti $C_{max}$ i 35 %-tnim povećanjem vrijednosti AUC za empagliflozin. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Izloženost empagliflozinu nije se promijenila pri istodobnoj primjeni verapamila, inhibitora P-gp-a, što pokazuje da inhibicija P-gp-a nema klinički značajan učinak na empagliflozin.

Ispitivanja interakcija upućuju na to da istodobna primjena s metforminom, glimepiridom, pioglitazonom, sitagliptinom, linagliptinom, varfarinom, verapamilom, ramiprilom, simvastatinom, torasemidom i hidroklorotiazidom nije utjecala na farmakokinetiku empagliflozina.

*Učinci empagliflozina na druge lijekove*
Empagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega pa razine litija u krvi mogu biti snižene. Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon započinjanja liječenja empagliflozinom kao i nakon promjena doze. Bolesnika je potrebno uputiti liječniku koji je propisao litij kako bi mogao pratiti koncentraciju litija u serumu.

Na temelju *in vitro* ispitivanja empagliflozin ne inhibira, ne inaktivira niti ne inducira izoforme CYP450. Empagliflozin ne inhibira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ili UGT2B7. Stoga se interakcije lijekova koje uključuju glavne izoforme enzima CYP450 i UGT s empagliflozinom i istodobno primijenjenim supstratima tih enzima ne smatraju vjerojatnima.

Empagliflozin ne inhibira P-gp pri terapijskim dozama. Na temelju *in vitro* ispitivanja ne smatra se da empagliflozin izaziva interakcije s djelatnim tvarima koje su P-gp supstrati. Istodobna primjena digoksina, supstrata P-gp-a, s empagliflozinom rezultirala je 6 %-tnim povećanjem vrijednosti AUC i 14 %-tnim povećanjem vrijednosti $C_{max}$ za digoksin. Ove promjene ne smatraju se kliničkim značajnima.

Empagliflozin ne inhibira humane prijenosnike za unos poput OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi, te se zbog toga interakcije među lijekovima sa supstratima tih prijenosnika za unos ne smatraju vjerojatnima.

Ispitivanja interakcija provedena na zdravim dobrovoljcima upućuju na to da empagliflozin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, glimepiridina, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretika i oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni empagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju da empagliflozin prolazi placentu tijekom kasne trudnoće u vrlo ograničenoj količini, ali ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na rani embrionalni razvoj. Međutim, ispitivanja na životinjama pokazala su štetne učinke na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Jardiance tijekom trudnoće.

Dojenje

Nisu dostupni podaci u ljudi o izlučivanju empagliflozina u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su da se empagliflozin izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Jardiance se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka lijeka Jardiance na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Jardiance malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima, naročito ako se Jardiance primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

*Šećerna bolest tipa 2*
Ukupno je 15 582 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 bilo uključeno u klinička ispitivanja za ocjenu sigurnosti primjene empagliflozina od kojih je 10 004 bolesnika primalo empagliflozin bilo u obliku

monoterapije ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom, pioglitazonom, inhibitorima enzima DPP-4 ili inzulinom.

U 6 placebom kontroliranih ispitivanja, u trajanju od 18 do 24 tjedna, bilo je uključeno 3534 bolesnika od kojih je 1183 bilo liječeno placebom, a 2351 empagliflozinom. Ukupna incidencija štetnih događaja u bolesnika liječenih empagliflozinom bila je slična kao u skupini koja je primala placebo. Kada se empagliflozin primjenjivao sa sulfonilurejom ili inzulinom, najčešće prijavljena nuspojava bila je hipoglikemija (vidjeti opis odabranih nuspojava).

*Zatajivanje srca*
U ispitivanja EMPEROR bili su uključeni bolesnici sa zatajivanjem srca i smanjenom (N = 3726) ili očuvanom (N = 5985) ejekcijskom frakcijom koji su primali 10 mg empagliflozina ili placebo. Približno polovina bolesnika imala je šećernu bolest tipa 2. Najčešća nuspojava u objedinjenim ispitivanjima EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved bila je deplecija volumena (empagliflozin 10 mg: 11,4 %, placebo: 9,7 %).

*Kronična bubrežna bolest*
U ispitivanje EMPA-KIDNEY bili su uključeni bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću (N = 6609) koji su primali 10 mg empagliflozina ili placebo. Oko 44 % bolesnika imalo je šećernu bolest tipa 2. Najčešće nuspojave u ispitivanju EMPA-KIDNEY bile su ulozi (giht) (empagliflozin 7,0 % naspram placeba 8,0 %) i akutno oštećenje bubrega (empagliflozin 2,8 % naspram placeba 3,5 %), koje su bile češće zabilježene u bolesnika koji su primali placebo.

Ukupni sigurnosni profil empagliflozina uglavnom je bio dosljedan u ispitivanim indikacijama.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave, klasificirane prema organskim sustavima i MedDRA preporučenim pojmovima, prijavljene u bolesnika koji su primali empagliflozin u placebom kontroliranim ispitivanjima prikazane su u donjoj tablici (tablica 1).

Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), ili vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) prijavljenih u placebom kontroliranim ispitivanjima i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

| **Klasifikacija organskih sustava** | **Vrlo često** | **Često** | **Manje često** | **Rijetko** | **Vrlo rijetko** |
|---|---|---|---|---|---|
| *Infekcije i infestacije* | | vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije[a], infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis i urosepsu)[a] | | nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)* | |
| *Poremećaji metabolizma i prehrane* | hipoglikemija (kada je primjena bila sa sulfonilurejom ili inzulinom)[a] | žeđ | ketoacidoza* | | |
| *Poremećaji probavnog sustava* | | konstipacija | | | |
| *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* | | svrbež (generalizirani), osip | urtikarija, angioedem | | |
| *Krvožilni poremećaji* | deplecija volumena[a] | | | | |
| *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava* | | pojačano mokrenje[a] | dizurija | | tubulointerstici jski nefritis |
| *Pretrage* | | povišene razine lipida u serumu[a] | povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije[a], povišena vrijednost hematokrita[a] | | |

[a] za dodatne informacije vidjeti niže navedene odlomke

* vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

*Hipoglikemija*

Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnoj terapiji u odgovarajućim ispitivanjima i bila je slična u skupinama koje su primale empagliflozin i placebo kao monoterapiju, kao dodatak metforminu, kao dodatak pioglitazonu uz primjenu ili bez primjene metformina, kao dodatak linagliptinu i metforminu i kao dodatak terapiji u sklopu standardnog liječenja, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su

primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama. Povećana učestalost zabilježena je kada je lijek primjenjivan kao dodatak uz metformin i sulfonilureju (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), kao dodatak uz bazalni inzulin s metforminom ili bez njega te sa sulfonilurejom ili bez nje (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagođavati; empagliflozin 10 mg i 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % tijekom 78-tjednog ispitivanja) te kao dodatak uz višekratnu dnevnu primjenu inzulina s metforminom ili bez njega (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 % placebo: 37,2 % tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se inzulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % tijekom 52-tjednog ispitivanja).

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR slična učestalost hipoglikemije zabilježena je kad se primjenjivao kao dodatna terapija uz sulfonilureju ili inzulin (empagliflozin 10 mg: 6,5 %, placebo: 6,7 %).

*Teška hipoglikemija (događaji koji zahtijevaju pomoć)*
Nije opaženo povećanje epizoda teške hipoglikemije u skupinama koje su primale empagliflozin u odnosu na placebo kao monoterapiju, kao dodatak uz metformin, kao dodatak uz metformin i sulfonilureju, kao dodatak uz pioglitazon s metforminom ili bez njega, kao dodatak uz linagliptin i metformin, kao dodatak terapiji u sklopu standardnog liječenja te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama. Povećana učestalost zabilježena je kada je lijek primjenjivan kao dodatak uz bazalni inzulin s metforminom ili bez metformina te sa sulfonilurejom ili bez nje (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se inzulin nije mogao prilagođavati; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % tijekom 78-tjednog ispitivanja), kao dodatak uz višekratnu dnevnu primjenu inzulina sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 0,5 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % tijekom početnog 18-tjednog liječenja kada se inzulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % tijekom 52-tjednog ispitivanja).

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR teška hipoglikemija zabilježena je sa sličnom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću kada su liječeni empagliflozinom i placebom kao dodatnom terapijom uz sulfonilureju ili inzulin (empagliflozin 10 mg: 2,2 %, placebo: 1,9 %).

*Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije*
Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije bile su prijavljene češće u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %) u usporedbi s placebom (1,0 %). Ove su infekcije češće bile prijavljene u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom, dok su razlike u učestalosti u muškaraca bile manje izražene. Infekcije genitalnog trakta bile su blagog ili umjerenog intenziteta.

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR učestalost tih infekcija bila je izraženija u bolesnika sa šećernom bolešću (empagliflozin 10 mg: 2,3 %, placebo: 0,8 %) nego u bolesnika bez šećerne bolesti (empagliflozin 10 mg: 1,7 %, placebo: 0,7 %) kada su liječeni empagliflozinom u usporedbi s placebom.

Istodobno s genitalnim infekcijama zabilježeni su slučajevi fimoze / stečene fimoze koji su u nekim slučajevima zahtijevali cirkumciziju.

*Pojačano mokrenje*
Pojačano mokrenje (uključujući unaprijed definirane pojmove polakizuriju, poliuriju i nokturiju) bilo je opaženo češće u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) u usporedbi s placebom (1,4 %). Pojačano mokrenje uglavnom je bilo blagog do umjerenog intenziteta. Učestalost prijavljene nokturije bila je slična za placebo i empagliflozin (< 1 %).

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR pojačano mokrenje opaženo je sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom i placebom (empagliflozin 10 mg: 0,9 %, placebo: 0,5 %).

*Infekcija mokraćnog sustava*
Sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaj bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom od 25 mg i placebom (7,0 % i 7,2 %) te veća u bolesnika liječenih empagliflozinom od 10 mg (8,8 %). Slično placebu, infekcija mokraćnog sustava bila je češće prijavljena u bolesnika liječenih empagliflozinom s anamnezom kroničnih ili ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava. Intenzitet (blag, umjeren, jak) infekcije mokraćnog sustava bio je sličan u bolesnika liječenih empagliflozinom i placebom. Infekcija mokraćnog sustava češće je bila prijavljena u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom, dok u muškaraca nije bilo razlika.

*Deplecija volumena*
Sveukupna učestalost deplecije volumena (uključujući unaprijed definirane pojmove sniženi krvni tlak (izmjeren ambulantno), sniženi sistolički krvni tlak, dehidraciju, hipotenziju, hipovolemiju, ortostatsku hipotenziju i sinkopu) bila je slična u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) i placebom (0,3 %). Učestalost događaja deplecije volumena bila je povećana u bolesnika u dobi 75 ili više godina koji su liječeni empagliflozinom od 10 mg (2,3 %) ili empagliflozinom od 25 mg (4,3 %) u usporedbi s placebom (2,1 %).

*Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije*
Ukupna učestalost bolesnika s povišenom razinom kreatinina u krvi i sniženom brzinom glomerularne filtracije bila je slična između empagliflozina i placeba (povišena razina kreatinina u krvi: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; snižena brzina glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).
Početna povišenja kreatinina i početna sniženja procijenjenih brzina glomerularne filtracije u bolesnika liječenih empagliflozinom općenito su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilna nakon prekida liječenja.
Dosljedno tome, bolesnici liječeni empagliflozinom u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME imali su početni pad vrijednosti eGFR (srednja vrijednost: 3 ml/min/1,73 $m^2$). Potom se vrijednost eGFR održala tijekom kontinuiranog liječenja. Srednja vrijednost eGFR vratila se na početnu nakon prekida liječenja, što pokazuje da akutne hemodinamičke promjene mogu imati ulogu u ovim promjenama funkcije bubrega. Ta je pojava opažena i u ispitivanjima EMPEROR kod zatajivanja srca i u ispitivanju EMPA-KIDNEY.

*Povišene razine lipida u serumu*
Srednje vrijednosti postotnih povećanja od početne vrijednosti za empagliflozin 10 mg odnosno 25 mg naspram placeba bile su: ukupni kolesterol 4,9 % i 5,7 % naspram 3,5 %; HDL-kolesterol 3,3 % i 3,6 % naspram 0,4 %; LDL-kolesterol 9,5 % i 10,0 % naspram 7,5 %; trigliceridi 9,2 % i 9,9 % naspram 10,5 %.

*Povišena vrijednost hematokrita*
Srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita bile su 3,4 % za empagliflozin 10 mg, i 3,6 % za empagliflozin 25 mg, u usporedbi s 0,1 % za placebo. U ispitivanju EMPA-REG Outcome vrijednosti hematokrita vratile su se prema početnim vrijednostima nakon razdoblja praćenja od 30 dana nakon prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju DINAMO liječeno je 157 djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2, pri čemu je 52 bolesnika primalo empagliflozin, 52 linagliptin, a 53 placebo (vidjeti dio 5.1). Tijekom faze kontrolirane placebom, najčešća nuspojava bila je hipoglikemija čija je ukupna stopa bila viša u bolesnika u objedinjenoj skupini koja je primala empagliflozin u usporedbi s placebom (empagliflozin 10 mg i 25 mg, objedinjeno: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Nijedan od tih slučajeva nije bio težak niti je zahtijevao pomoć.

Sigurnosni profil u djece uglavnom je bio sličan sigurnosnom profilu u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

### 4.9 Predoziranje

Simptomi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, jednokratne doze do 800 mg empagliflozina u zdravih dobrovoljaca i višekratne dnevne doze do 100 mg u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nisu pokazale toksičnost. Empagliflozin je povećao izlučivanje glukoze mokraćom dovodeći do povećanja volumena mokraće. Opaženo povećanje volumena mokraće nije bilo ovisno o dozi ni klinički značajno. Ne postoje iskustva s dozama višim od 800 mg u ljudi.

Terapija

U slučaju predoziranja potrebno je započeti liječenje ovisno o bolesnikovom kliničkom statusu. Eliminacija empagliflozina hemodijalizom nije ispitivana.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2), ATK oznaka: A10BK03

Mehanizam djelovanja

Empagliflozin je reverzibilni, visokopotentni ($IC_{50}$ iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2). Empagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva te je 5000 puta selektivniji prema SGLT2 naspram SGLT1, glavnog prijenosnika odgovornog za apsorpciju glukoze u crijevu. SGLT2 je jako izražen u bubregu, dok u drugim tkivima nije prisutan ili je vrlo nizak. Kao glavni prijenosnik odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbira veća količina glukoze.

Empagliflozin poboljšava kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na način da smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminira pomoću tog glukuretskog mehanizma ovisna je o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija prijenosnika SGLT2 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze u mokraću. Povrh toga, započinjanje terapije empagliflozinom povećava izlučivanje natrija što rezultira osmotskom diurezom i smanjenim intravaskularnim volumenom.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izlučivanje glukoze mokraćom povećalo se neposredno nakon prve doze empagliflozina i kontinuirano trajalo tijekom 24-satnog intervala doziranja. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći održalo se pri kraju 4-tjednog perioda liječenja iznoseći u prosjeku približno 78 g/dan. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći rezultiralo je trenutnim smanjenjem razina glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Empagliflozin snižava razinu glukoze natašte i nakon jela. Mehanizam djelovanja empagliflozina neovisan je o funkciji beta-stanica i inzulinskom putu, a to doprinosi niskom riziku od hipoglikemije. Zabilježeno je poboljšanje surogatnih biljega funkcije beta-stanica uključujući HOMA-β (engl. *Homeostasis Model Assessment-β*). Uz to, izlučivanje glukoze mokraćom pokreće gubitak kalorija koji je povezan s gubitkom masnog tkiva i smanjenjem tjelesne težine. Glukozurija, koja je opažena s empagliflozinom, bila je praćena diurezom koja može doprinijeti trajnom i umjerenom snižavanju krvnog tlaka.

Empagliflozin smanjuje i reapsorpciju natrija i povećava količinu natrija koja dospijeva u distalni tubul. To može utjecati na nekoliko fizioloških funkcija, uključujući, među ostalim: povećanje tubuloglomerularne povratne sprege i smanjenje intraglomerularnog tlaka, smanjenje volumnog i tlačnog opterećenja srca, smanjenje simpatičke aktivnosti i smanjenje stresa stijenke lijevog ventrikula kao što su pokazale niže vrijednosti NT-proBNP-a koje mogu imati korisne učinke na srčano remodeliranje, tlakove punjenja i dijastoličku funkciju, kao i na očuvanje strukture i funkcije bubrega. Drugi učinci poput povećanja hematokrita, smanjenja tjelesne težine i krvnog tlaka mogu dodatno pridonijeti korisnim učincima na srce i bubrege.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Šećerna bolest tipa 2
Poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta integralni su dio liječenja šećerne bolesti tipa 2.

Glikemijska djelotvornost i kardiovaskularni ishodi bili su ocijenjeni u ukupno 14 663 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su bili liječeni u 12 dvostruko slijepih, placebom i aktivno kontroliranih kliničkih ispitivanja od kojih je 9295 primalo empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4165 bolesnika; empagliflozin 25 mg: 5130 bolesnika). Trajanje liječenja u pet ispitivanja iznosilo je 24 tjedna; u produžetku tih i drugih ispitivanja bolesnici su bili izloženi empagliflozinu do 102 tjedna.

Liječenje empagliflozinom u obliku monoterapije i u kombinaciji s metforminom, pioglitazonom, sulfonilurejom, inhibitorima enzima DPP-4 i inzulinom dovelo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG), smanjenja tjelesne težine, te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Primjena empagliflozina od 25 mg rezultirala je većim udjelom bolesnika s postignutom ciljnom vrijednosti HbA1c nižom od 7 % i manjim brojem bolesnika koji su trebali dodatno liječenje s ciljem postizanja zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*) u usporedbi s primjenom empagliflozina od 10 mg i placeba. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim sniženjem vrijednosti HbA1c. Povrh toga, empagliflozin kao dodatak terapiji standardnim liječenjem smanjio je kardiovaskularni mortalitet u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti.

Monoterapija

Djelotvornost i sigurnost monoterapije empagliflozinom ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom i aktivno kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u prethodno neliječenih bolesnika. Liječenje empagliflozinom rezultiralo je statistički značajnim ($p < 0,0001$) smanjenjem vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (tablica 2) i klinički značajnim smanjenjem vrijednosti FPG.
U unaprijed određenoj analizi bolesnika (N = 201) s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 8,5 % liječenje je rezultiralo sniženjem vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost u iznosu od -1,44 % za empagliflozin od 10 mg, -1,43 % za empagliflozin od 25 mg, -1,04 % za sitagliptin te povećanjem od 0,01 % za placebo.
U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovog ispitivanja, snižene vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bila su održane do 76. tjedna.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti placebom kontroliranog ispitivanja empagliflozina kao monoterapije u trajanju od 24 tjedna[a]

| | **Placebo** | **Jardiance** | | **Sitagliptin** |
|---|---|---|---|---|
| | | **10 mg** | **25 mg** | **100 mg** |
| N | 228 | 224 | 224 | 223 |
| **HbA1c (%)** | | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 7,91 | 7,87 | 7,86 | 7,85 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 0,08 | −0,66 | −0,78 | −0,66 |
| Razlika od placeba[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 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %[2]** | 12,0 | 35,3 | 43,6 | 37,5 |
| N | 228 | 224 | 224 | 223 |
| **Tjelesna težina (kg)** | | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 78,23 | 78,35 | 77,80 | 79,31 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | −0,33 | −2,26 | −2,48 | 0,18 |
| Razlika od placeba[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 |
| **Sistolički krvni tlak (mmHg)[4]** | | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 130,4 | 133,0 | 129,9 | 132,5 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | −0,3 | −2,9 | −3,7 | 0,5 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | −2,6* (−5,2; −0,0) | −3,4* (−6,0; −0,9) | 0,8 (−1,4; 3,1)[3] |

[a] Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih zabilježenih vrijednosti dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

[2] Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

[3] 95 % CI

[4] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

* p-vrijednost < 0,0001

Kombinirana terapija

*Empagliflozin kao dodatak metforminu, sulfonilureji, pioglitazonu*

Empagliflozin kao dodatak metforminu, metforminu i sulfonilureji ili pioglitazonu s metforminom ili bez njega doveo je do statistički značajnog (p < 0,0001) sniženja vrijednosti HbA1c i smanjenja tjelesne težine u usporedbi s placebom (tablica 3). Uz to, došlo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovih ispitivanja, sniženje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bilo je održano do 76. tjedna.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti 24-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja[a]

| **Dodatak terapiji metforminom** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Jardiance** | |
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 207 | 217 | 213 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 7,90 | 7,94 | 7,86 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,13 | -0,70 | -0,77 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -0,57* (-0,72; -0,42) | -0,64* (-0,79; -0,48) |
| N | 184 | 199 | 191 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %[2]** | 12,5 | 37,7 | 38,7 |
| N | 207 | 217 | 213 |
| **Tjelesna težina (kg)** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 79,73 | 81,59 | 82,21 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,45 | -2,08 | -2,46 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -1,63* (-2,17; -1,08) | -2,01* (-2,56; -1,46) |
| N | 207 | 217 | 213 |
| **Sistolički krvni tlak (mmHg)[2]** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 128,6 | 129,6 | 130,0 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,4 | -4,5 | -5,2 |
| Razlika od placeba[1] (95 % CI) | | -4,1* (-6,2; -2,1) | -4,8* (-6,9; -2,7) |
| **Dodatak uz terapiju metforminom i sulfonilurejom** | | | |
| | **Placebo** | **Jardiance** | |
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 225 | 225 | 216 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,15 | 8,07 | 8,10 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,17 | -0,82 | -0,77 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -0,64* (-0,79; -0,49) | -0,59* (-0,74; -0,44) |
| N | 216 | 209 | 202 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %[2]** | 9,3 | 26,3 | 32,2 |
| N | 225 | 225 | 216 |
| **Tjelesna težina (kg)** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 76,23 | 77,08 | 77,50 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,39 | -2,16 | -2,39 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -1,76* (-2,25; -1,28) | -1,99* (-2,48; -1,50) |
| N | 225 | 225 | 216 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Sistolički krvni tlak (mmHg)[2]** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 128,8 | 128,7 | 129,3 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -1,4 | -4,1 | -3,5 |
| Razlika od placeba[1] (95 % CI) | | -2,7 (-4,6; -0,8) | -2,1 (-4,0; -0,2) |
| **Dodatak uz terapiju pioglitazonom +/- metformin** | | | |
| | **Placebo** | **Jardiance** | |
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 165 | 165 | 168 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,16 | 8,07 | 8,06 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,11 | -0,59 | -0,72 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -0,48* (-0,69; -0,27) | -0,61* (-0,82; -0,40) |
| N | 155 | 151 | 160 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %[2]** | 7,7 | 24 | 30 |
| N | 165 | 165 | 168 |
| **Tjelesna težina (kg)** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 78,1 | 77,97 | 78,93 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 0,34 | -1,62 | -1,47 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -1,95* (-2,64; -1,27) | -1,81* (-2,49; -1,13) |
| N | 165 | 165 | 168 |
| **Sistolički krvni tlak (mmHg)[3]** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 125,7 | 126,5 | 126 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 0,7 | -3,1 | -4,0 |
| Razlika od placeba[1] (95 % CI) | | -3,9 (-6,23; -1,50) | -4,7 (-7,08; -2,37) |

[a] Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih zabilježenih vrijednosti dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

[2] Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

[3] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

[*] p-vrijednost < 0,0001

*U kombinaciji s metforminom u prethodno neliječenih bolesnika*

Ispitivanje faktorijalnog dizajna u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti empagliflozina u prethodno neliječenih bolesnika. Liječenje empagliflozinom u kombinaciji s metforminom (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg; te 12,5 mg i 1000 mg davani dvaput dnevno) rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti HbA1c (tablica 4) i dovelo je do većih smanjenja vrijednosti FPG (u usporedbi s pojedinačnim komponentama) i tjelesne težine (u usporedbi s metforminom).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u 24. tjednu za empagliflozin u kombinaciji s metforminom u usporedbi s pojedinačnim komponentama[a]

| | Empagliflozin 10 mg[b] | | | Empagliflozin 25 mg[b] | | | Metformin[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + Met 1000 mg[c] | + Met 2000 mg[c] | Bez Met | + Met 1000 mg[c] | + Met 2000 mg[c] | Bez Met | 1000 mg | 2000 mg |
| N | 161 | 167 | 169 | 165 | 169 | 163 | 167 | 162 |
| **HbA1c (%)** | | | | | | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,68 | 8,65 | 8,62 | 8,84 | 8,66 | 8,86 | 8,69 | 8,55 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -1,98 | -2,07 | -1,35 | -1,93 | -2,08 | -1,36 | -1,18 | -1,75 |
| Usporedba naspram empa (95 % CI)[1] | -0,63* (-0,86; -0,40) | -0,72* (-0,96; -0,49) | | -0,57* (-0,81; -0,34) | -0,72* (-0,95; -0,48) | | | |
| Usporedba naspram met (95 % CI)[1] | -0,79* (-1,03; -0,56) | -0,33* (-0,56; -0,09) | | -0,75* (-0,98; -0,51) | -0,33* (-0,56; -0,10) | | | |

Met = metformin; empa = empagliflozin

[1] srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

[a] Analize su provedene na potpunom skupu podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) pomoću pristupa opaženih slučajeva (engl. *observed cases*, OC)

[b] Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan kada se daje uz metformin

[c] Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan

* $p \leq 0,0062$ za HbA1c

*Empagliflozin u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina*

U bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg, liječenje empagliflozinom 10 mg ili 25 mg rezultiralo je statistički značajnim ($p < 0,0001$) smanjenjima HbA1c i tjelesne težine u usporedbi s placebom (tablica 5). Liječenje je dodatno rezultiralo klinički značajnim smanjenjima vrijednosti FPG, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti placebom kontroliranog ispitivanja koje je trajalo 24 tjedna u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg

| **Dodatak metforminu i linagliptinu 5 mg** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo[5]** | **Empagliflozin[6]** | |
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 106 | 109 | 110 |
| **HbA1c (%)[3]** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 7,96 | 7,97 | 7,97 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 0,14 | -0,65 | -0,56 |
| Razlika od placeba (95 % CI) | | -0,79* (-1,02; -0,55) | -0,70* (-0,93; -0,46) |
| N | 100 | 100 | 107 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % uz početnu vrijednost HbA1c ≥ 7 %[2]** | 17,0 | 37,0 | 32,7 |
| N | 106 | 109 | 110 |
| **Tjelesna težina (kg)[3]** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 82,3 | 88,4 | 84,4 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,3 | -3,1 | -2,5 |
| Razlika od placeba (95 % CI) | | -2,8* (-3,5; -2,1) | -2,2* (-2,9; -1,5) |
| N | 106 | 109 | 110 |
| **Sistolički krvni tlak (mmHg)[4]** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 130,1 | 130,4 | 131,0 |
| Promjena od početne vrijednosti [1] | -1,7 | -3,0 | -4,3 |
| Razlika od placeba (95 % CI) | | -1,3 (-4,2; 1,7) | -2,6 (-5,5; 0,4) |

1 Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

2 Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testnog postupka za sekundarne mjere ishoda

3 Modeli miješanih učinaka za ponovljena mjerenja (MMRM model od engl. *mixed effects models for repeated measurements*) na potpunom skupu podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS; pomoću pristupa opaženih slučajeva, engl. *observed cases*, OC) uključivao je početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR (MDRD od engl. *Modification of Diet in Renal Disease*), zemljopisno područje, posjetu, liječenje i liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete(engl. *treatment by visit interaction*). Za težinu je uključena početna vrijednost težine.

4 MMRM model je uključivao početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka i početnu vrijednost HbA1c kao linearnu(e) kovarijantu(e), te početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje, liječenje, posjetu i posjetu s obzirom na interakciju tijekom liječenja (engl. *visit by treatment interaction*) kao fiksne učinke.

5 Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

6 Bolesnici randomizirani u skupine empagliflozin 10 mg ili 25 mg primali su empagliflozin 10 mg ili 25 mg i linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

* p-vrijednost < 0,0001

U unaprijed određenoj podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c većom ili jednakom 8,5 % smanjenje od početne vrijednosti HbA1c bilo je −1,3 % uz empagliflozin 10 mg ili 25 mg u 24. tjednu ($p < 0,0001$) u usporedbi s placebom.

*Podaci iz 24-mjesečne terapije empagliflozinom kao dodatkom metforminu u usporedbi s glimepiridom*

U ispitivanju u kojem su se usporedili djelotvornost i sigurnost empagliflozina od 25 mg naspram glimepirida (do 4 mg na dan) u bolesnika s nezadovoljavajućom regulacijom glikemije na monoterapiji metforminom svakodnevno liječenje empagliflozinom rezultiralo je superiornim sniženjem vrijednosti HbA1c (tablica 6) i klinički značajnim sniženjem vrijednosti FPG u usporedbi s glimepiridom. Svakodnevna primjena empagliflozina rezultirala je statistički značajnim smanjenjem tjelesne težine, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te statistički značajno nižim udjelom bolesnika s hipoglikemijskim događajima u usporedbi s glimepiridom (2,5 % za empagliflozin, 24,2 % za glimepirid, p < 0,0001).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u 104. tjednu u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivao empagliflozin naspram glimepirida kao dodatak metforminu[a]

| | **Empagliflozin 25 mg** | **Glimepirid[b]** |
|---|---|---|
| N | 765 | 780 |
| **HbA1c (%)** | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 7,92 | 7,92 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,66 | -0,55 |
| Razlika od glimepirida[1] (97,5 % CI) | -0,11* (-0,20; -0,01) | |
| N | 690 | 715 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %[2]** | 33,6 | 30,9 |
| N | 765 | 780 |
| **Tjelesna težina (kg)** | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 82,52 | 83,03 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -3,12 | 1,34 |
| Razlika od glimepirida[1] (97,5 % CI) | -4,46** (-4,87; -4,05) | |
| N | 765 | 780 |
| **Sistolički krvni tlak (mmHg)[2]** | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 133,4 | 133,5 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -3,1 | 2,5 |
| Razlika od glimepirida[1] (97,5 % CI) | -5,6** (-7,0; -4,2) | |

[a] Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih zabilježenih vrijednosti dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

[b] Do 4 mg glimepirida

[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

[2] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

[*] p-vrijednost < 0,0001 za neinferiornost i p-vrijednost = 0,0153 za superiornost

[**] p-vrijednost < 0,0001

*Dodatak terapiji inzulinom*

*Empagliflozin kao dodatak inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno*

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno uz istodobnu ili bez istodobne terapije metforminom ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana i posljednjih 12 tjedana doza inzulina nije mijenjana, ali je između 19. i 40. tjedna prilagođavana u cilju postizanja razine glukoze < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] preprandijalno i razine glukoze < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] postprandijalno.

U 18. tjednu empagliflozin je doveo do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (tablica 7).

U 52. tjednu liječenje empagliflozinom rezultiralo je statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA1c i uštedom inzulina u usporedbi s placebom te sniženjem vrijednosti FPG i tjelesne težine.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u 18. i 52. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka uz višekratne dnevne doze inzulina s metforminom ili bez njega

| | **Placebo** | **Jardiance** | |
|---|---|---|---|
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 188 | 186 | 189 |
| **HbA1c (%) u 18. Tjednu** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,33 | 8,39 | 8,29 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,50 | -0,94 | -1,02 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -0,44* (-0,61; -0,27) | -0,52* (-0,69; -0,35) |
| N | 115 | 119 | 118 |
| **HbA1c (%) u 52. tjednu**[2] | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,25 | 8,40 | 8,37 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,81 | -1,18 | -1,27 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -0,38*** (-0,62; -0,13) | -0,46* (-0,70; -0,22) |
| N | 113 | 118 | 118 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 % u 52. tjednu** | 26,5 | 39,8 | 45,8 |
| N | 115 | 118 | 117 |
| **Doza inzulina (IU/dan) u 52. tjednu**[2] | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 89,94 | 88,57 | 90,38 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 10,16 | 1,33 | -1,06 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -8,83# (-15,69; -1,97) | -11,22** (-18,09; -4,36) |
| N | 115 | 119 | 118 |
| **Tjelesna težina (kg) u 52. tjednu**[2] | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 96,34 | 96,47 | 95,37 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 0,44 | -1,95 | -2,04 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -2,39* (-3,54; -1,24) | -2,48* (-3,63; -1,33) |

[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

[2] 19.-40. tjedan: režim liječenja do postizanja ciljne vrijednosti (engl. *treat-to-target*) za prilagođavanje doze inzulina kako bi se postigle unaprijed definirane ciljne razine glukoze u krvi (< 100 mg/dl (5,5 mmol/l) preprandijalno, < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) postprandijalno)

* p-vrijednost < 0,0001

** p-vrijednost = 0,0003

*** p-vrijednost = 0,0005

# p-vrijednost = 0,0040

*Empagliflozin kao dodatak bazalnom inzulinu*
Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu uz primjenu ili bez primjene metformina i/ili sulfonilureje ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana doza inzulina nije mijenjana, ali je prilagođavana u cilju postizanja razine glukoze natašte (FPG) < 110 mg/dl u narednih 60 tjedana.
U 18. tjednu empagliflozin je doveo do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c (tablica 8). U 78. tjednu empagliflozin je doveo do statistički značajnog sniženja vrijednosti HbA1c i uštedu inzulina u usporedbi s placebom. Nadalje, terapija empagliflozinom rezultirala je sniženjem vrijednosti FPG, tjelesne težine i krvnog tlaka.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u 18. i 78. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu s primjenom ili bez primjene metformina ili sulfonilureje[a]

| | **Placebo** | **Empagliflozin 10 mg** | **Empagliflozin 25 mg** |
|---|---|---|---|
| N | 125 | 132 | 117 |
| **HbA1c (%) u 18. tjednu** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,10 | 8,26 | 8,34 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,01 | -0,57 | -0,71 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -0,56* (-0,78; -0,33) | -0,70* (-0,93; -0,47) |
| N | 112 | 127 | 110 |
| **HbA1c (%) u 78. tjednu** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,09 | 8,27 | 8,29 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,02 | -0,48 | -0,64 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -0,46* (-0,73; -0,19) | -0,62* (-0,90; -0,34) |
| N | 112 | 127 | 110 |
| **Doza bazalnog inzulina (IU/dan) u 78. tjednu** | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 47,84 | 45,13 | 48,43 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 5,45 | -1,21 | -0,47 |
| Razlika od placeba[1] (97,5 % CI) | | -6,66** (-11,56; -1,77) | -5,92** (-11,00; -0,85) |

[a] Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) – ispitanici koji su završili ispitivanje, prenošenjem posljednjih zabilježenih vrijednosti dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)
[1] srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost
* p-vrijednost < 0,0001
** p-vrijednost < 0,025

*Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije, podaci iz 52-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja*
Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka antidijabetičkoj terapiji ocijenjeni su u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Liječenje empagliflozinom dovelo je do statistički značajnog sniženja vrijednosti HbA1c (tablica 9) i klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka je bilo održano do 52 tjedna.

Tablica 9: Rezultati u 24. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i šećernom bolešću tipa 2[a]

| | **Placebo** | **Empagliflozin 10 mg** | **Empagliflozin 25 mg** | **Placebo** | **Empagliflozin 25 mg** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min./1,73 m²** | | | **eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min./1,73 m²** | |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| **HbA1c (%)** | | | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 8,09 | 8,02 | 7,96 | 8,04 | 8,03 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 0,06 | -0,46 | -0,63 | 0,05 | -0,37 |
| Razlika od placeba[1] (95 % CI) | | -0,52* (-0,72; -0,32) | -0,68* (-0,88; -0,49) | | -0,42* (-0,56; -0,28) |
| N | 89 | 94 | 91 | 178 | 175 |
| **Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %[2]** | 6,7 | 17,0 | 24,2 | 7,9 | 12,0 |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| **Tjelesna težina (kg)**[2] | | | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 86,00 | 92,05 | 88,06 | 82,49 | 83,22 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | -0,33 | -1,76 | -2,33 | -0,08 | -0,98 |
| Razlika od placeba[1] (95 % CI) | | -1,43 (-2,09; -0,77) | -2,00 (-2,66; -1,34) | | -0,91 (-1,41; -0,41) |
| N | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| **Sistolički krvni tlak (mmHg)**[2] | | | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 134,69 | 137,37 | 133,68 | 136,38 | 136,64 |
| Promjena od početne vrijednosti[1] | 0,65 | -2,92 | -4,47 | 0,40 | -3,88 |
| Razlika od placeba[1] (95 % CI) | | -3,57 (-6,86; -0,29) | -5,12 (-8,41; -1,82) | | -4,28 (-6,88; -1,68) |

[a] Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih zabilježenih vrijednosti dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

[2] Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

* $p < 0,0001$

*Kardiovaskularni ishod*

Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje EMPA-REG OUTCOME usporedilo je združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg s placebom, kao dodatak terapiji standardnim liječenjem u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i već ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti. Ukupno je 7020 bolesnika bilo liječeno (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) i praćeno tijekom medijana od 3,1 godine. Srednja dob bila je 63 godine, srednja vrijednost HbA1c bila je 8,1 %, a 71,5 % bili su muškarci. Na početku ispitivanja, 74 % bolesnika liječeno je metforminom, 48 % inzulinom, a 43 % sulfonilurejom. Oko polovine bolesnika (52,2 %) imala je vrijednost eGFR 60-90 ml/min./1,73 $m^2$, 17,8 % njih 45-60 ml/min./1,73 $m^2$ te 7,7 % njih 30-45 ml/min./1,73 $m^2$.

U 12. tjednu, u usporedbi s početnom vrijednosti od 0,11 % (0,02) u placebo skupini, opaženo je prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,65 % (0,02) i 0,71 % (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg. Nakon prvih 12 tjedana kontrola glikemije se optimizirala neovisno o liječenju u ispitivanju. Stoga je učinak bio oslabljen u 94. tjednu uz prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,08 % (0,02) u placebo skupini, 0,50 % (0,02) i 0,55 % (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg.

U usporedbi s placebom empagliflozin je bio superioran u sprječavanju primarne kombinirane mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Učinak liječenja je bio potaknut značajnim smanjenjem kardiovaskularne smrti bez značajne promjene kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili kod moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti je bilo usporedivo za empagliflozin 10 mg i 25 mg (slika 1) te potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljenjem (tablica 10). U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME učinak empagliflozina na primarnu kombiniranu mjeru ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda većinom nije ovisio o glikemijskoj kontroli ili bubrežnoj funkciji (eGFR) i općenito je bio podjednak u svim kategorijama eGFR-a sve do eGFR-a od 30 ml/min/1,73 $m^2$.

Djelotvornost u sprječavanju kardiovaskularnog mortaliteta nije bila uvjerljivo ustanovljena u bolesnika koji su istodobno uzimali empagliflozin i DPP-4 inhibitore, kao ni u bolesnika crne rase, jer je zastupljenost ovih skupina u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME bila ograničena.

Tablica 10: Učinak liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine komponente i mortalitet[a]

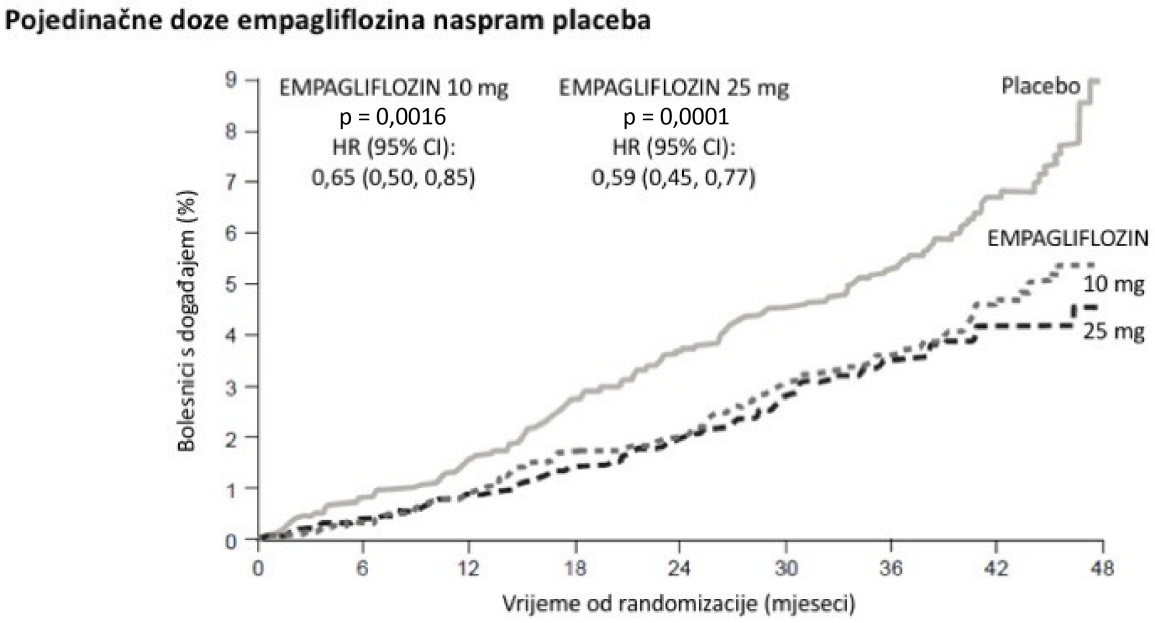
| | **Placebo** | **Empagliflozin[b]** |
|---|---|---|
| N | 2333 | 4687 |
| **Vrijeme do prvog događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda N (%)** | 282 (12,1) | 490 (10,5) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95,02 % CI)[*] | | 0,86 (0,74, 0,99) |
| p-vrijednost za superiornost | | 0,0382 |
| **Kardiovaskularna smrt N (%)** | 137 (5,9) | 172 (3,7) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,62 (0,49, 0,77) |
| p-vrijednost | | < 0,0001 |
| **Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda N (%)** | 121 (5,2) | 213 (4,5) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,87 (0,70, 1,09) |
| p-vrijednost | | 0,2189 |
| **Moždani udar bez smrtnog ishoda N (%)** | 60 (2,6) | 150 (3,2) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 1,24 (0,92, 1,67) |
| p-vrijednost | | 0,1638 |
| **Mortalitet svih uzroka N (%)** | 194 (8,3) | 269 (5,7) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,68 (0,57, 0,82) |
| p-vrijednost | | < 0,0001 |
| **Nekardiovaskularni mortalitet N (%)** | 57 (2,4) | 97 (2,1) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,84 (0,60, 1,16) |

[a] Liječena skupina, tj. bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

[b] Združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg.

[*] Budući da su podaci iz ispitivanja bili uključeni u interim analizu, primijenjen je dvostrani 95,02 %-tni interval pouzdanosti što odgovara p-vrijednosti od manje od 0,0498 za značajnost.

Slika 1 Vrijeme do pojave kardiovaskularne smrti u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME




| Br. s rizikom | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EMPAGLIFLOZIN 10 mg | 2345 | 2327 | 2305 | 2274 | 2055 | 1542 | 1303 | 847 | 201 |
| EMPAGLIFLOZIN 25 mg | 2342 | 2324 | 2303 | 2282 | 2073 | 1537 | 1314 | 875 | 213 |
| Placebo | 2333 | 2303 | 2280 | 2243 | 2012 | 1503 | 1281 | 825 | 177 |

*Zatajivanje srca koje zahtijeva hospitalizaciju*
U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin je smanjio rizik od zatajivanja srca koje zahtijeva hospitalizaciju u usporedbi s placebom (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95 % CI 0,50; 0,85).

*Nefropatija*
U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, HR je za razdoblje do prvog događaja nefropatije iznosio 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7 %) naspram placeba (18,8 %).

Povrh toga, uz empagliflozin je bila učestalija (HR 1,82; 95 % CI 1,40; 2,37) pojava perzistirajuće normoalbuminurije ili mikroalbuminurije (49,7 %) u bolesnika s početnom makroalbuminurijom u usporedbi s placebom (28,8 %).

*Glukoza u plazmi natašte*
U četiri placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom u obliku monoterapije ili kao dodatne terapije uz metformin, pioglitazon ili metformin plus sulfonilureja rezultiralo je srednjom promjenom početne vrijednosti FPG-a u iznosu −20,5 mg/dl [−1,14 mmol/l] za empagliflozin od 10 mg i −23,2 mg/dl [−1,29 mmol/l] za empagliflozin od 25 mg u usporedbi s placebom (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Ovaj učinak je opažen nakon 24 tjedna, a održan je 76 tjedana.

*Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka*
Liječenje empagliflozinom kao dodatnom terapijom uz metformin ili metformin i sulfonilureju rezultiralo je klinički značajnim smanjenjem vrijednosti glukoze 2 sata nakon obroka (test tolerancije nakon obroka) u 24. tjednu (dodatak uz metformin: placebo + 5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: −46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: −44,6 mg/dl, dodatak uz metformin i sulfonilureju: placebo −2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: −35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: −36,6 mg/dl).

*Bolesnici s visokom početnom vrijednošću HbA1c > 10 %*
U unaprijed specificiranoj združenoj analizi triju otvorenih ispitivanja faze 3, liječenje empagliflozinom od 25 mg u bolesnika s teškom hiperglikemijom (N = 184, srednja početna vrijednost HbA1c 11,15 %) rezultiralo je klinički značajnim smanjenjem HbA1c od početne

vrijednosti za 3,27 % u 24. tjednu; skupine koje su primale placebo ili empagliflozin od 10 mg nisu bile uključene u ova ispitivanja.

*Tjelesna težina*
U unaprijed specificiranim združenim analizama 4 placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom rezultiralo je smanjenjem tjelesne težine (−0,24 kg za placebo, −2,04 kg za empagliflozin 10 mg i −2,26 kg za empagliflozin 25 mg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna (−0,16 kg za placebo, −1,96 kg za empagliflozin 10 mg i −2,25 kg za empagliflozin 25 mg).

*Krvni tlak*
Djelotvornost i sigurnost empagliflozina ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim krvnim tlakom koji su uzimali različite antidijabetičke lijekove i do 2 antihipertenzivna lijeka. Liječenje empagliflozinom jedanput dnevno rezultiralo je statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA1c i 24-satnog srednjeg sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka utvrđenog ambulantnim praćenjem krvnog tlaka (tablica 11). Liječenje empagliflozinom dovelo je do sniženja sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka mjerenog u sjedećem položaju.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nereguliranim krvnim tlakom[a]

| | **Placebo** | **Jardiance** | |
|---|---|---|---|
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 271 | 276 | 276 |
| **HbA1c (%) u 12. tjednu**[1] | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 7,90 | 7,87 | 7,92 |
| Promjena od početne vrijednosti[2] | 0,03 | −0,59 | −0,62 |
| Razlika od placeba[2] (95 % CI) | | −0,62* (−0,72; −0,52) | -0,65* (−0,75; −0,55) |
| **24-satni SKT u 12. tjednu**[3] | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 131,72 | 131,34 | 131,18 |
| Promjena od početne vrijednosti[4] | 0,48 | −2,95 | −3,68 |
| Razlika od placeba[4] (95 % CI) | | −3,44* (−4,78; −2,09) | −4,16* (−5,50; −2,83) |
| **24-satni DKT u 12. tjednu**[3] | | | |
| Početna vrijednost (srednja vrijednost) | 75,16 | 75,13 | 74,64 |
| Promjena od početne vrijednosti[5] | 0,32 | −1,04 | −1,40 |
| Razlika od placeba[5] (95 % CI) | | −1,36** (−2,15; −0,56) | −1,72* (−2,51; −0,93) |

[a] Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS)
[1] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy)*
[2] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova
[3] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*) ili promjene pomoćne antihipertenzivne terapije (engl. *antihypertensive rescue therapy*)
[4] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (SKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova
[5] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova
* p-vrijednost < 0,0001
** p-vrijednost < 0,001

U unaprijed specificiranim združenim analizama 4 placebom kontrolirana ispitivanja, liječenje empagliflozinom rezultiralo je sniženjem sistoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: −3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: −4,3 mmHg) u usporedbi s placebom (−0,5 mmHg) i dijastoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: −1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: −2,0 mmHg) u usporedbi s placebom (−0,5 mmHg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna.

Zatajivanje srca

*Empagliflozin u bolesnika sa zatajivanjem srca i smanjenom ejekcijskom frakcijom*
Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (EMPEROR-Reduced) provedeno je u 3730 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (funkcionalni stupanj II – IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva [engl. *New York Heart Association,* NYHA]) i smanjenom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijeve klijetke [engl. *left ventricular ejection fraction,* LVEF] ≤ 40 %) s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene 10 mg empagliflozina dnevno kao dodatka standardnoj terapiji zatajivanja srca. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do utvrđenog prvog događaja ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca. Događaj utvrđene hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i promjene nagiba krivulje za eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ od početka ispitivanja uključeni su u potvrdno testiranje. Terapija zatajivanja srca na početku ispitivanja uključivala je inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) / blokatore receptora angiotenzina / inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (88,3 %), beta-blokatore (94,7 %), antagoniste mineralokortikoidnih receptora (71,3 %) i diuretike (95,0%).

Ukupno su 1863 bolesnika bila randomizirana za liječenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 1867), dok je medijan praćenja iznosio 15,7 mjeseci. Ispitivanu populaciju činilo je 76,1 % muškaraca i 23,9 % žena sa srednjom vrijednošću dobi od 66,8 godina (raspon: 25 – 94 godina), s time da je 26,8 % ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 70,5 % bili su bijele rase, 18,0 % azijske rase i 6,9 % crne rase. Pri randomizaciji 75,1 % bolesnika imalo je NYHA stupanj II, 24,4 % NYHA stupanj III i 0,5 % NYHA stupanj IV. Srednja vrijednost LVEF-a iznosila je 27,5 %. Na početku ispitivanja srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 62,0 ml/min/1,73 $m^2$, a medijan omjera albumina i kreatinina u mokraći (engl. *urinary albumin to creatinine ratio,* UACR) iznosio je 22 mg/g. Oko polovina bolesnika (51,7 %) imala je eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 $m^2$, 24,1 % od 45 do < 60 ml/min/1,73 $m^2$, 18,6 % od 30 do < 45 ml/min/1,73 $m^2$ i 5,3 % od 20 do < 30 ml/min/1,73 $m^2$.

Empagliflozin je bio superioran placebu u smanjivanju rizika od primarne kompozitne mjere ishoda koja je obuhvaćala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i značajno je smanjio brzinu smanjenja eGFR-a (tablica 12, slika 2).

Tablica 12: Učinci liječenja prema primarnim kompozitnim mjerama ishoda, njihovim sastavnicama i dvjema ključnim sekundarnim mjerama ishoda uključenim u unaprijed specificirano potvrdno testiranje

| | **Placebo** | **Empagliflozin 10 mg** |
|---|---|---|
| N | 1867 | 1863 |
| **Vrijeme do prvog događaja ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, N (%)** | 462 (24,7) | 361 (19,4) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)* | | 0,75 (0,65; 0,86) |
| p-vrijednost za superiornost | | < 0,0001 |
| **Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, N (%)** | 202 (10,8) | 187 (10,0) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,92 (0,75; 1,12) |
| **Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva), N (%)** | 342 (18,3) | 246 (13,2) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,69 (0,59; 0,81) |

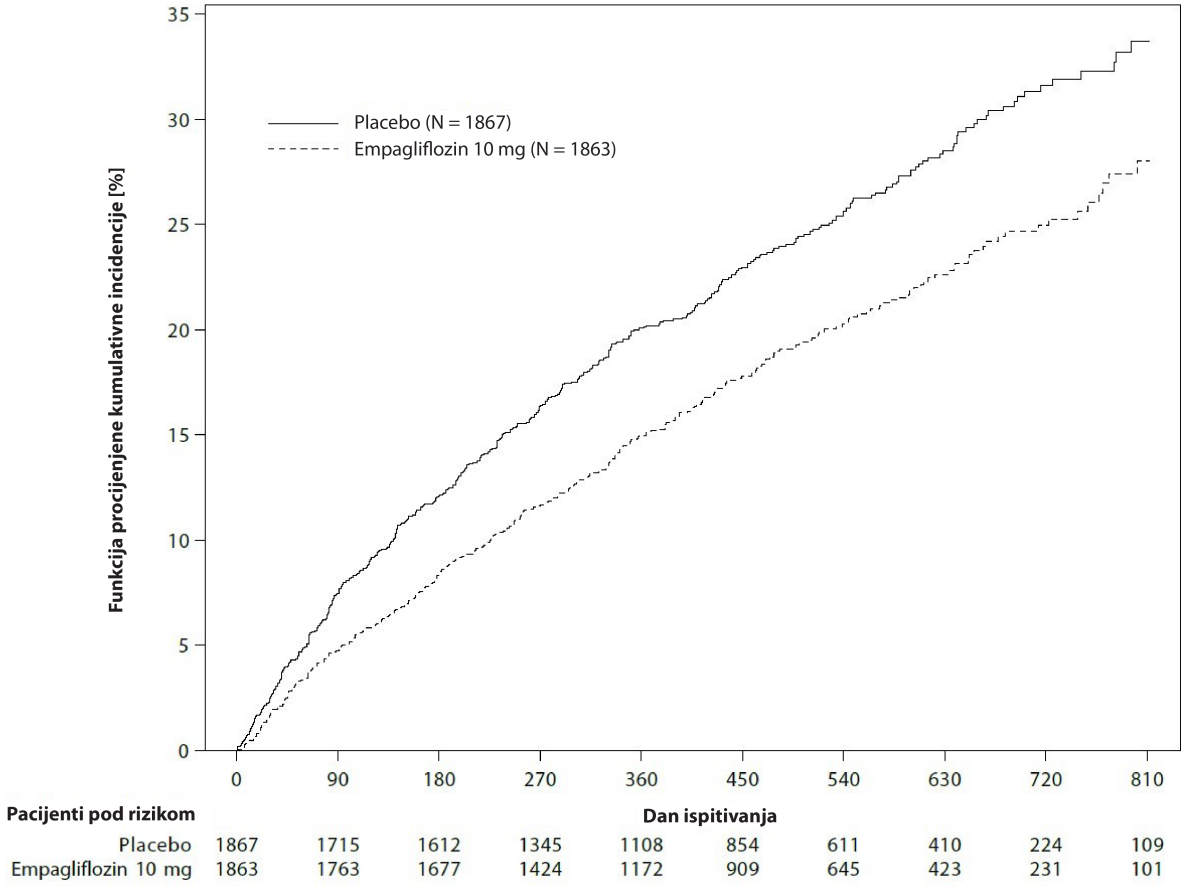
| | | |
|---|---|---|
| **Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva i ponovljena), N događaja** | 553 | 388 |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)* | | 0,70 (0,58; 0,85) |
| p-vrijednost | | 0,0003 |
| **Nagib krivulje za eGFR (CKD-EPI)cr**, brzina smanjenja (ml/min/1,73 $m^2$/godina)** | −2,28 | −0,55 |
| Terapijska razlika naspram placeba (95 % CI) | | 1,73 (1,10; 2,37) |
| p-vrijednost | | < 0,0001 |

eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije, CKD EPI = kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije kronične bubrežne bolesti

* Nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog zatajivanja srca utvrdilo je neovisno vijeće za kliničke događaje i analiziralo na temelju randomizirana skupa.

** Nagib krivulje (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na temelju liječene skupine. Individualna razina početnih vrijednosti (engl. *intercept*) iznosila je −0,95 ml/min/1,73 $m^2$ za placebo i −3,02 ml/min/1,73 $m^2$ za empagliflozin. Individualna razina početnih vrijednosti predstavlja akutni učinak na eGFR, dok nagib krivulje predstavlja dugoročni učinak.

Slika 2: Vrijeme do prvog događaja utvrđene smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca




Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda uglavnom su bili u skladu s omjerom hazarda manjim od 1 u unaprijed specificiranim podskupinama, uključujući bolesnike sa zatajivanjem srca, sa šećernom bolešću tipa 2 ili bez nje i s oštećenjem ili bez oštećenja bubrežne funkcije (do eGFR-a od 20 ml/min/1,73 $m^2$).

*Empagliflozin u bolesnika sa zatajivanjem srca i očuvanom ejekcijskom frakcijom*

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (EMPEROR-Preserved) provedeno je u 5988 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj II – IV) i očuvanom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijeve klijetke [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] > 40 %) s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene 10 mg empagliflozina dnevno kao dodatka standardnoj terapiji. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do utvrđenog prvog događaja

smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca. Događaj utvrđene hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i promjene nagiba krivulje za eGFR (CKD-EPI)cr od početka ispitivanja uključeni su u potvrdno testiranje. Terapija na početku ispitivanja uključivala je inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) / blokatore receptora angiotenzina / inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (80,7 %), beta-blokatore (86,3 %), antagoniste mineralokortikoidnih receptora (37,5 %) i diuretike (86,2 %).

Ukupno je 2997 bolesnika bilo randomizirano za liječenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 2991), dok je medijan praćenja iznosio 26,2 mjeseca. Ispitivanu populaciju činilo je 55,3 % muškaraca i 44,7 % žena sa srednjom vrijednošću dobi od 71,9 godina (raspon: 22 – 100 godina), s time da je 43,0 % ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 75,9 % bili su bijele rase, 13,8 % azijske rase i 4,3 % crne rase. Pri randomizaciji 81,5 % bolesnika imalo je NYHA stupanj II, 18,1 % NYHA stupanj III i 0,3 % NYHA stupanj IV. Populacija u ispitivanju EMPEROR-Preserved uključivala je bolesnike s vrijednošću LVEF-a < 50 % (33,1 %), s vrijednošću LVEF 50 do < 60 % (34,4 %) i s vrijednošću LVEF ≥ 60 % (32,5 %). Na početku ispitivanja srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 60,6 ml/min/1,73 $m^2$, a medijan omjera albumina i kreatinina u mokraći (UACR) iznosio je 21 mg/g. Oko polovina bolesnika (50,1 %) imala je eGFR od ≥ 60 ml/min/1,73 $m^2$, 26,1 % od 45 do < 60 ml/min/1,73 $m^2$, 18,6 % od 30 do < 45 ml/min/1,73 $m^2$ i 4,9 % od 20 do < 30 ml/min/1,73 $m^2$.

Empagliflozin je bio superioran placebu u sprječavanju rizika od primarne kompozitne mjere ishoda koja je obuhvaćala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i značajno je smanjio brzinu smanjenja eGFR-a (tablica 13, slika 3).

Tablica 13: Učinci liječenja prema primarnoj kompozitnoj mjeri ishoda, njenim sastavnicama i dvjema ključnim sekundarnim mjerama ishoda uključenim u unaprijed specificirano potvrdno testiranje

| | **Placebo** | **Empagliflozin 10 mg** |
|---|---|---|
| N | 2991 | 2997 |
| **Vrijeme do prvog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, N (%)** | 511 (17,1) | 415 (13,8) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)* | | 0,79 (0,69; 0,90) |
| p−vrijednost za superiornost | | 0,0003 |
| **Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, N (%)** | 244 (8,2) | 219 (7,3) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,91 (0,76; 1,09) |
| **Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva), N (%)** | 352 (11,8) | 259 (8,6) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,71 (0,60; 0,83) |
| **Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva i ponovljena), N događaja** | 541 | 407 |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)* | | 0,73 (0,61; 0,88) |
| p−vrijednost | | 0,0009 |
| **Nagib krivulje za eGFR (CKD-EPI)cr**, brzina smanjenja (ml/min/1,73 $m^2$/godina)** | −2,62 | −1,25 |
| Terapijska razlika naspram placeba (95 % CI) | | 1,36 (1,06; 1,66) |
| p-vrijednost | | < 0,0001 |

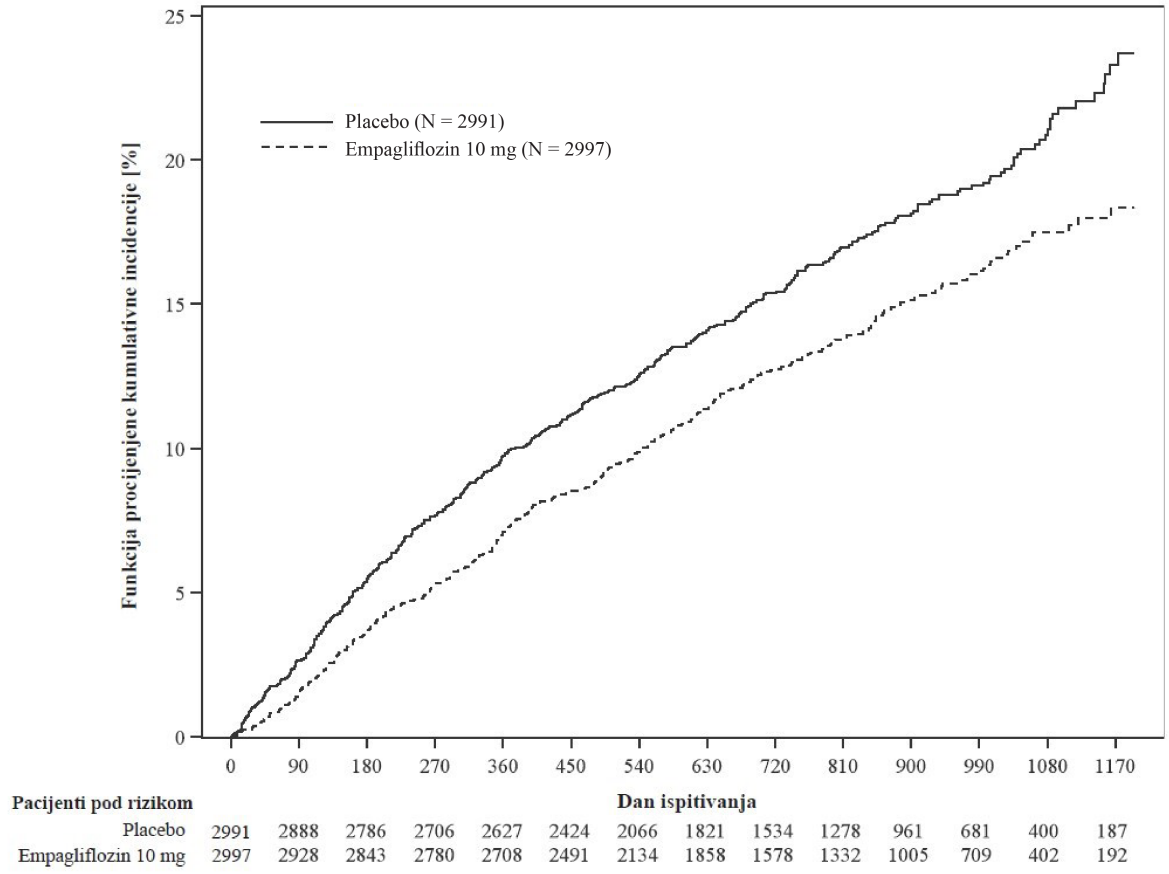
eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije, CKD EPI = kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije kronične bubrežne bolesti

* Nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog zatajivanja srca utvrdilo je neovisno vijeće za kliničke događaje i analiziralo na temelju randomizirana skupa.

** Nagib krivulje (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na temelju liječene skupine. Individualna razina početnih vrijednosti (engl. *intercept*) iznosila je −0,18 ml/min/1,73 $m^2$ za placebo i −3,02 ml/min/1,73 $m^2$ za

empagliflozin. Individualna razina početnih vrijednosti predstavlja akutni učinak na eGFR, dok nagib krivulje predstavlja dugoročni učinak.

Slika 3: Vrijeme do prvog događaja utvrđene smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca




Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda su bili dosljedni u svim unaprijed specificiranim podskupinama kategoriziranim prema npr. vrijednosti LVEF, statusu s obzirom na šećernu bolest ili bubrežnoj funkciji (do eGFR-a od 20 ml/min/1,73 $m^2$).

Kronična bubrežna bolest

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje empagliflozina u dozi od 10 mg primjenjivanog jedanput dnevno kao dodatak standardnom liječenju (EMPA-KIDNEY) provedeno je u 6609 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (eGFR ≥ 20 - < 45 ml/min/1,73 $m^2$; ili eGFR ≥ 45 - < 90 ml/min/1,73 $m^2$ s omjerom albumina i kreatinina u mokraći (UACR) ≥ 200 mg/g) radi ocjene kardiorenalnih ishoda. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve pojave progresije bubrežne bolesti (održano smanjenje eGFR-a ≥ 40 % od randomizacije, održani eGFR < 10 ml/min/1,73 $m^2$, završni stadij bubrežne bolesti ili smrt zbog bubrežnog uzroka) ili kardiovaskularna smrt. Potvrdno testiranje obuhvatilo je prvu hospitalizaciju zbog zatajivanja srca ili kardiovaskularnu smrt, hospitalizaciju svih uzroka (prve i ponovljene) i smrtnost svih uzroka. Terapija na početku ispitivanja uključivala je odgovarajuću primjenu RAS-inhibitora (85,2 % ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora).

Ukupno su 3304 bolesnika bila randomizirana za liječenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 3305), dok je medijan praćenja iznosio 24,3 mjeseca. Ispitivanu populaciju činilo je 66,8 % muškaraca i 33,2 % žena sa srednjom vrijednošću dobi od 63,3 godina (raspon: 18 - 94 godine), s time da je 23,0 % ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 58,4 % bili su bijele rase, 36,2 % azijske rase i 4,0 % crne rase / Afroamerikanci.

Na početku ispitivanja srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 37,3 ml/min/1,73 $m^2$, 21,2 % bolesnika je imalo eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 $m^2$, 44,3 % od 30 do < 45 ml/min/1,73 $m^2$, a 34,5 % < 30 ml/min/1,73 $m^2$ uključujući 254 bolesnika s eGFR-om < 20 ml/min/1,73 $m^2$. Medijan UACR-a iznosio je 329 mg/g, 20,1 % bolesnika je imalo UACR < 30 mg/g, 28,2 % imalo je UACR 30 do ≤ 300 mg/g, a 51,7 % imalo je UACR > 300 mg/g; 41,1 % bolesnika imalo je UACR < 200 mg/g. Primarni uzroci kronične bubrežne bolesti bili su dijabetička nefropatija / dijabetička bubrežna bolest (31 %), glomerularna bolest (25 %), hipertenzivna/renovaskularna bolest (22 %) i drugo/nepoznato (22 %).

Empagliflozin je bio superioran placebu u snižavanju rizika od primarne kompozitne mjere ishoda koja je obuhvaćala progresiju bubrežne bolesti ili kardiovaskularnu smrt (vidjeti tablicu 14). Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije (prve i ponovljene) uslijed svih uzroka.

Tablica 14: Učinci liječenja prema primarnoj kompozitnoj mjeri ishoda i ključnim sekundarnim mjerama ishoda uključenim u unaprijed specificirano potvrdno testiranje i njezine sastavnice

| | **Placebo** | **Empagliflozin 10 mg** |
|---|---|---|
| N | 3305 | 3304 |
| **Vrijeme do pojave prve progresije bubrežne bolesti (održano smanjenje eGFR-a ≥ 40 % od randomizacije, održani eGFR < 10 ml/min/1,73 $m^2$, završni stadij bubrežne bolesti* (ZSBB) ili smrt zbog bubrežnog uzroka) ili kardiovaskularna smrt, N (%)** | 558 (16,9) | 432 (13,1) |
| Omjer hazarda naspram placeba (99,83 % CI) | | 0,72 (0,59; 0,89) |
| p-vrijednost za superiornost | | < 0,0001 |
| **Održano smanjenje eGFR-a ≥ 40 % od randomizacije, N (%)** | 474 (14,3) | 359 (10,9) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,70 (0,61; 0.81) |
| p-vrijednost | | < 0,0001 |
| **ZSBB*ili održani eGFR < 10 ml/min/1,73 $m^2$, N (%)** | 221 (6,7) | 157 (4,8) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,69 (0,56; 0,84) |
| p-vrijednost | | 0,0003 |
| **Smrt zbog bubrežnog uzroka, N (%)**** | 4 (0,1) | 4 (0,1) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | |
| p-vrijednost | | |
| **Kardiovaskularna smrt, N (%)** | 69 (2,1) | 59 (1,8) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,84 (0,60; 1,19) |
| p-vrijednost | | 0,3366 |
| **ZSBB ili kardiovaskularna smrt, N (%)[#]** | 217 (6,6) | 163 (4,9) |
| Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI) | | 0,73 (0,59; 0,89) |
| p-vrijednost | | 0,0023 |
| **Hospitalizacija (prva i ponovljena) zbog svih uzroka, N događaja** | 1895 | 1611 |
| Omjer hazarda naspram placeba (99,03 % CI) | | 0,86 (0,75; 0,98) |
| p-vrijednost | | 0,0025 |

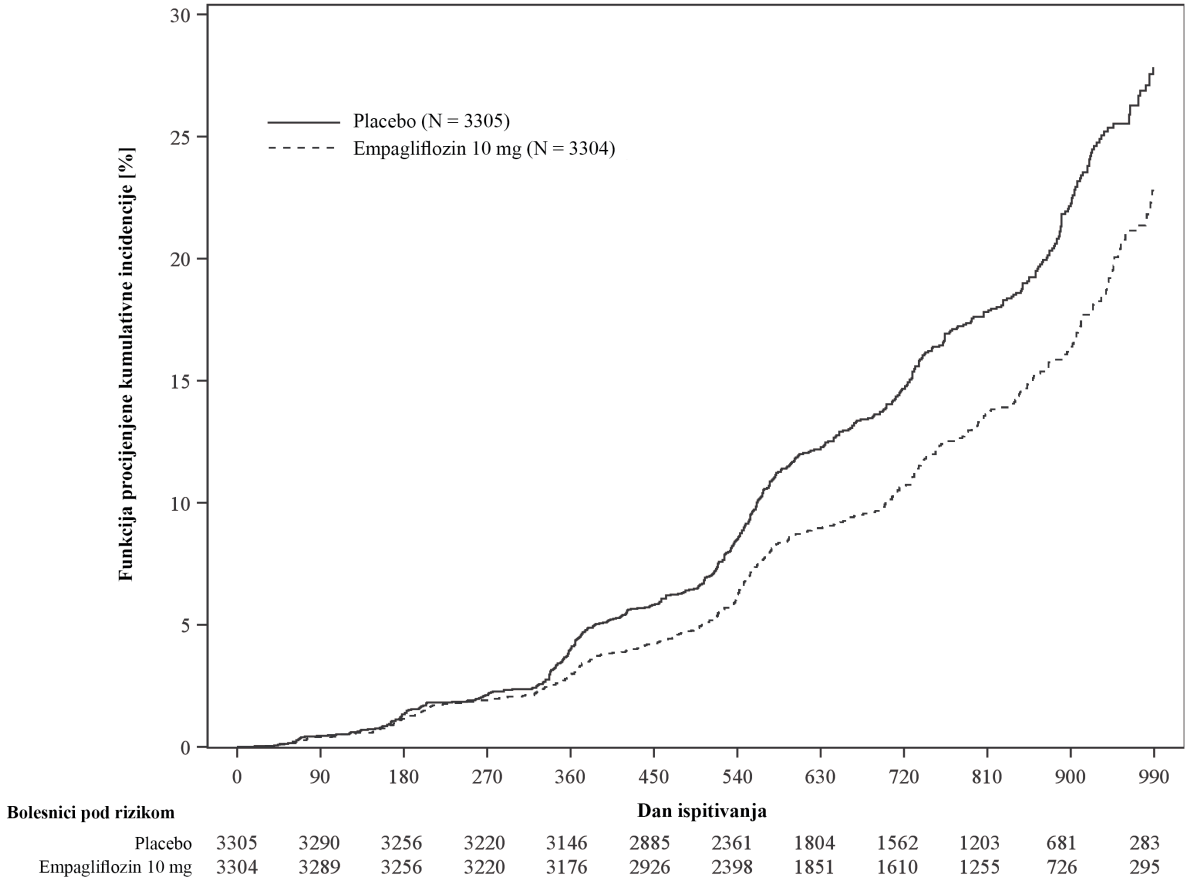
eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije;

* Završni stadij bubrežne bolesti (ZSBB, engl. *end-stage kidney disease*, ESKD) definiran je kao početak održavanja dijalizom ili dobivanje presatka bubrega.

** Za izračun pouzdanog omjera hazarda bilo je premalo događaja smrti zbog bubrežnih uzroka.

\# Unaprijed definirano kao jedan od dva kriterija prekida liječenja (engl. *stopping criteria*) u unaprijed planiranoj interim-analizi.

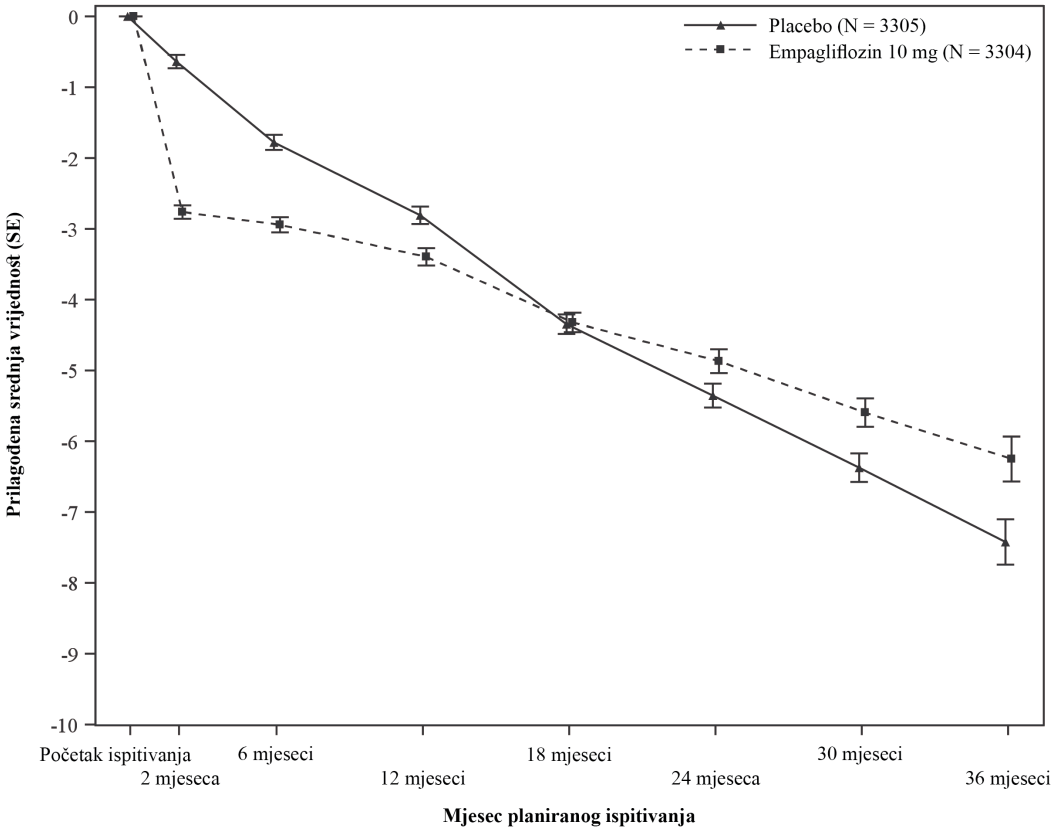
Slika 4: Vrijeme do progresije bubrežne bolesti ili utvrđene kardiovaskularne smrti, procijenjena funkcija kumulativne incidencije




Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda uglavnom su bili dosljedni u svim unaprijed specificiranim podskupinama, uključujući podskupine prema kategoriji eGFR-a, osnovnom uzroku bubrežne bolesti, dijabetičkom statusu ili osnovnoj terapiji RAS inhibitorima. Koristi liječenja bile su očiglednije u bolesnika s višim razinama albuminurije.

Tijekom liječenja sniženje eGFR-a s vremenom se usporilo u skupini liječenoj empagliflozinom u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (slika 5). Na temelju unaprijed definirane analize svih mjerenja eGFR-a obavljenih od pregleda u 2. mjesecu praćenja do posljednjeg pregleda, empagliflozin je usporio godišnju stopu smanjenja eGFR-a u usporedbi s placebom za 1,37 ml/min/1,73 $m^2$/godina (95 % CI 1,16; 1,59). U bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeno je početno sniženje eGFR-a koji se vratio prema početnim vrijednostima nakon prekida liječenja, što se pokazalo i u nekoliko drugih ispitivanja empagliflozina, a što potvrđuje da hemodinamičke promjene imaju ulogu u akutnim učincima empagliflozina na eGFR.

Slika 5: Promjena eGFR-a tijekom vremena*




* Rezultati modela miješanih učinaka za ponovljena mjerenja za eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 $m^2$) tijekom vremena – randomizirana skupina

Pedijatrijska populacija

*Šećerna bolest tipa 2*

Klinička djelotvornost i sigurnost empagliflozina (10 mg uz moguće povećanje doze na 25 mg) i linagliptina (5 mg) jedanput dnevno ispitana je u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u placebom kontroliranom ispitivanju (DINAMO) tijekom 26 tjedana nakon čega je uslijedio produžetak ispitivanja sigurnosti u razdoblju do 52 tjedna. Osnovne terapije kao dodatak dijeti i tjelovježbi uključivale su metformin (51 %), kombinaciju metformina i inzulina (40,1 %), inzulin (3,2 %) ili ništa (5,7 %).

Prilagođena srednja vrijednost promjene za HbA1c u 26. tjednu između empagliflozina (N = 52) i placeba (N = 53) od −0.84 % bila je klinički značajna i statistički značajna (95 % CI −1,50; −0,19; p = 0,0116). Povrh toga, liječenje empagliflozinom naspram placeba rezultiralo je kliničkim značajnom prilagođenom srednjom vrijednošću promjene za FPG od −35,2 mg/dl (95 % CI −58,6; −11,7) [−1,95 mmol/l (−3,25; −0,65)].

*Zatajivanje srca i kronična bubrežna bolest*

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Jardiance u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju zatajivanja srca i kronične bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika empagliflozina opsežno je ispitana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon peroralne primjene, empagliflozin se brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi pri medijanu $t_{max}$ od 1,5 sati nakon primijenjene doze. Potom su se koncentracije u plazmi smanjivale na bifazni način s brzom distribucijskom fazom i relativno sporom terminalnom fazom. Srednja plazmatska AUC vrijednost i $C_{max}$ u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h/l i 259 nmol/l za empagliflozin od 10 mg te 4740 nmol.h/l i 687 nmol/l za empagliflozin 25 mg primijenjenim jedanput dnevno. Sistemska izloženost empagliflozinu povećavala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što upućuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vrijeme. Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici empagliflozina između zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Primjena empagliflozina od 25 mg nakon unosa visokokaloričnog obroka s visokim sadržajem masti rezultirala je neznatno nižom izloženošću; AUC se smanjio za približno 16 %, a $C_{max}$ za približno 37 % u usporedbi sa stanjem natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku empagliflozina nije se smatrao klinički značajnim te se empagliflozin može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike procijenjeno je da je prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 73,8 l. Nakon primjene oralne otopine [$^{14}$C]-empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, raspodjela u crvene krvne stanice iznosila je približno 37 %, a vezanje na proteine plazme 86 %.

Biotransformacija

U ljudskoj plazmi nisu pronađeni glavni metaboliti empagliflozina, a najzastupljeniji metaboliti bila su tri konjugata glukuronida (2-, 3-, i 6-O-glukuronid). Sistemska izloženost svakom metabolitu iznosila je manje od 10 % ukupne tvari povezane s lijekom. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija putem uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike procijenjeno je da je prividni terminalni poluvijek eliminacije empagliflozina iznosio 12,4 sati, a prividni oralni klirens 10,6 l/sat. Interindividualne i rezidualne razlike u oralnom klirensu empagliflozina iznosile su 39,1 % odnosno 35,8 %. Doziranjem jedanput na dan plazmatske koncentracije empagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do pete doze. U skladu s poluvijekom, u stanju dinamičke ravnoteže opažena je akumulacija do 22 % s obzirom na plazmatski AUC. Nakon primjene oralne otopine [$^{14}$C] empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, oko 96 % radioaktivnosti povezane s lijekom bilo je izlučeno putem fecesa (41 %) ili urina (54 %). Većina radioaktivnosti povezane s lijekom, koja je pronađena u fecesu, bio je nepromijenjeni izvorni lijek, a približno polovica radioaktivnosti povezane s lijekom, koja se izlučila mokraćom, bila je nepromijenjeni izvorni lijek.

*Posebne populacije*
*Oštećenje bubrežne funkcije*
U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 do < 90 ml/min/1,73 m$^2$) i bolesnika sa zatajivanjem bubrega / završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB), AUC empagliflozina povećao se za približno 18 %, 20 %, 66 % odnosno 48 % u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i zatajivanjem bubrega / ZSBB-om u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su

približno 20 % veće u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem vrijednosti eGFR dovodeći do povećanja izloženosti lijeku.

*Oštećenje jetrene funkcije*
U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije, prema klasifikaciji Child-Pugh, AUC empagliflozina povećao se za približno 23 %, 47 % odnosno 75 %, a $C_{max}$ za približno 4 %, 23 % odnosno 48 % u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

*Indeks tjelesne mase*
Na osnovi farmakokinetičke analize populacije, indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Indeks*, BMI) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina. U ovoj analizi procijenjeno je da je AUC bio 5,82 %, 10,4 % i 17,3 % niži u ispitanika s BMI-om od 30, 35 odnosno 45 kg/m$^2$ u usporedbi s ispitanicima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m$^2$.

*Spol*
Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi analize populacijske farmakokinetike.

*Rasa*
U analizi populacijske farmakokinetike procijenjeno je da je AUC bio 13,5 % viši u Azijaca s indeksom tjelesne mase 25 kg/m$^2$ u usporedbi s ne-Azijcima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m$^2$.

*Starije osobe*
Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi analize populacijske farmakokinetike.

*Pedijatrijska populacija*
U pedijatrijskom ispitivanju faze 1 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika empagliflozina (5 mg, 10 mg i 25 mg) u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su slični onima pronađenima u odraslih ispitanika.

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena HbA1c od početne vrijednosti) empagliflozina u dozi od 10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos između izloženosti i odgovora bio je sveukupno usporediv u odraslih i djece i adolescenata. Peroralna primjena empagliflozina rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika.
Opažene geometrijske srednje vrijednosti najnižih koncentracija i geometrijske srednje vrijednosti koncentracije 1,5 sata nakon primjene u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 26,6 nmol/l odnosno 308 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i 67,0 nmol/l odnosno 525 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 25 mg jedanput dnevno.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.

U dugoročnim ispitivanjima toksičnosti u glodavaca i pasa opaženi su znakovi toksičnosti pri izloženostima jednakima 10-strukoj kliničkoj dozi empagliflozina ili većima. Toksičnost je većinom odgovarala sekundarnoj farmakologiji povezanoj s gubitkom glukoze putem mokraće i neravnotežom elektrolita uključujući smanjenu tjelesnu težinu i masno tkivo, povećanu konzumaciju hrane, dijareju, dehidraciju, sniženu vrijednost glukoze u serumu i povećanje drugih serumskih parametara koji odražavaju povećani metabolizam proteina i glukoneogenezu, promjene u mokraći poput poliurije i glukozurije, te mikroskopske promjene uključujući mineralizaciju u bubregu i nekim mekim i vaskularnim tkivima. Mikroskopski dokaz toksičnih učinaka lijeka na mjestu djelovanja u bubregu,

koji su opaženi u pojedinih vrsta, uključivali su tubularnu dilataciju te tubularnu mineralizaciju i mineralizaciju pelvisa pri približno 4-strukoj kliničkoj AUC izloženosti empagliflozinu koja je povezana s dozom od 25 mg.

Empagliflozin nije genotoksičan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti, empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki štakora do najviše doze od 700 mg/kg na dan, što prema AUC-u približno odgovara 72-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. U mužjaka štakora benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiomi) mezenterijalnih limfnih čvorova koje su povezane s liječenjem bile su opažene pri najvišoj dozi, ali ne pri dozi od 300 mg/kg na dan, što približno odgovara 26-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Tumori intersticijskih stanica testisa opaženi su u višoj incidenciji u štakora pri 300 mg/kg na dan i više, ali ne pri 100 mg/kg na dan što odgovara približno 18-strukoj maksimalnoj izloženosti empagliflozinu. Oba su tumora česti u štakora i vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki miša u dozama do 1000 mg/kg na dan, što približno odgovara 62-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Empagliflozin je inducirao tumore bubrega u mužjaka miša pri dozi od 1000 mg/kg na dan, ali ne pri 300 mg/kg na dan, što približno odgovara 11-strukom iznosu maksimalne izloženosti empagliflozinu. Način djelovanja zbog kojeg nastaju ovi tumori ovisan je o prirodnoj predispoziciji mužjaka miša za bubrežnu patologiju i metaboličkom putu koji se ne odnosi na ljude. Tumori bubrega u mužjaka miša ne smatraju se relevantnim za ljude.

Pri izloženostima koje su bile dostatno više od izloženosti u ljudi nakon terapijskih doza, empagliflozin nije imao štetnih učinaka na plodnost ili rani embrionalni razvoj. Empagliflozin primijenjen tijekom razdoblja organogeneze nije imao teratogeni učinak. Samo pri dozama toksičnim za majku empagliflozin je prouzročio savijene kosti udova u potomaka štakora i povećanu embriofetalnu smrtnost u kunića.

U pre- i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti u štakora zapaženo je smanjeno povećanje težine potomstva pri maternalnoj izloženosti približno 4 puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Takav učinak nije opažen pri sistemskoj izloženosti koja je bila jednaka maksimalnoj kliničkoj izloženosti empagliflozinu. Značaj ovog rezultata za ljude nije jasan.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, kada se empagliflozin primjenjivao od 21. postnatalnog dana do 90. postnatalnog dana, u mladunčadi štakora opažena je minimalna do blaga dilatacija bubrežnih tubula i pelvisa, koja nije bila štetna, tek pri 100 mg/kg na dan, što je približno 11 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 25 mg. Ovi nalazi nisu bili prisutni nakon razdoblja oporavka od 13 tjedana bez primjene lijeka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol (400)
željezov oksid, žuti (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij perforirani blisteri s jediničnim dozama.
Veličine pakiranja od 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 i 100 × 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete
EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete
EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. svibnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. veljače 2019.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 10 mg filmom obložene tablete
empagliflozin

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg empagliflozina.

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 × 1 filmom obložena tableta
10 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta
30 × 1 filmom obložena tableta
60 × 1 filmom obložena tableta
70 × 1 filmom obložena tableta
90 × 1 filmom obložena tableta
100 × 1 filmom obložena tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jardiance 10 mg

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blisteri (perforirani)**

## 1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 10 mg tablete
empagliflozin

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 25 mg filmom obložene tablete
empagliflozin

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg empagliflozina.

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 × 1 filmom obložena tableta
10 × 1 filmom obložena tableta
14 × 1 filmom obložena tableta
28 × 1 filmom obložena tableta
30 × 1 filmom obložena tableta
60 × 1 filmom obložena tableta
70 × 1 filmom obložena tableta
90 × 1 filmom obložena tableta
100 × 1 filmom obložena tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jardiance 25 mg

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blisteri (perforirani)**

## 1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 25 mg tablete
empagliflozin

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Jardiance 10 mg filmom obložene tablete**
**Jardiance 25 mg filmom obložene tablete**
empagliflozin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**


1. Što je Jardiance i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jardiance
3. Kako uzimati Jardiance
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jardiance
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije


## 1. Što je Jardiance i za što se koristi

**Što je Jardiance**
Jardiance sadrži djelatnu tvar empagliflozin.

Jardiance pripada skupini lijekova koji se nazivaju suprijenosnici natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2).

**Za što se Jardiance koristi**

**Šećerna bolest tipa 2**
- Jardiance se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih i djece u dobi od 10 i više godina, koja se ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom.
- Jardiance se može koristiti bez drugih lijekova u bolesnika koji ne mogu uzimati metformin (drugi lijek za liječenje šećerne bolesti).
- Jardiance se također može koristiti zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. To mogu biti lijekovi koji se uzimaju kroz usta ili se daju injekcijom poput inzulina.

Jardiance djeluje blokiranjem proteina SGLT2 u bubrezima. To dovodi do uklanjanja šećera (glukoze) iz krvi putem mokraće. Na taj način Jardiance snizuje količinu šećera u krvi.

Ovaj lijek ujedno može pomoći u sprječavanju bolesti srca u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Važno je da nastavite s dijetom i tjelovježbom prema preporukama koje ste dobili od Vašeg liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

**Zatajivanje srca**
- Jardiance se primjenjuje za liječenje zatajivanja srca u odraslih bolesnika sa simptomima uzrokovanima oštećenom funkcijom srca.

**Kronična bubrežna bolest**
- Jardiance se primjenjuje za liječenje kronične bubrežne bolesti u odraslih bolesnika.

**Što je šećerna bolest tipa 2?**
Šećerna bolest tipa 2 bolest je za koju su odgovorni kako geni tako i način života. Ako imate šećernu bolest tipa 2, Vaša gušterača ne stvara dovoljno inzulina za regulaciju razine glukoze u krvi, a Vaše tijelo ne može učinkovito iskoristiti vlastiti inzulin. To rezultira visokim razinama glukoze u krvi što može dovesti do zdravstvenih problema poput bolesti srca, bolesti bubrega, sljepoće i slabe cirkulacije u udovima.

**Što je zatajivanje srca?**
Zatajivanje srca nastupa kad je srce preslabo ili prekruto i ne može pravilno raditi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih tegoba i potrebe za bolničkim liječenjem. Najčešći simptomi zatajivanja srca su nedostatak zraka, stalno prisutan umor ili izražen umor te oticanje gležnjeva.

Jardiance pomaže spriječiti daljnje slabljenje srca te poboljšava simptome.

**Što je kronična bubrežna bolest?**
Kronična bubrežna bolest dugotrajno je stanje. Može biti uzrokovana drugim bolestima poput šećerne bolesti ili visokog krvnog tlaka ili čak vlastitim imunosnim sustavom koji napada bubrege. Kada imate kroničnu bubrežnu bolest, bubrezi Vam mogu postupno gubiti sposobnost pravilnog čišćenja i filtriranja krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema kao što su otečene noge, zatajivanje srca ili potreba za bolničkom skrbi.

Jardiance pomaže spriječiti daljnji gubitak funkcije bubrega.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jardiance

**Nemojte uzimati Jardiance**
- ako ste alergični na empagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

**Upozorenja i mjere opreza**
**Odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu:**

Ketoacidoza
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanja, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „ketoacidoze“ – ozbiljnog i ponekad po život opasnog problema koji se može javiti zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.

Ako sumnjate na to da imate ketoacidozu, odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu i prestanite uzimati ovaj lijek do daljnjeg savjeta liječnika.

**Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek kao i tijekom liječenja:**
- ako imate „šećernu bolest tipa 1“. Ovaj tip bolesti obilježen je početkom u mlađoj životnoj dobi i potpunim odsustvom stvaranja inzulina u Vašem tijelu. Ne smijete uzimati lijek Jardiance ako imate šećernu bolest tipa 1.
- ako imate ozbiljnu bolest bubrega – Vaš liječnik može ograničiti dozu na 10 mg jedanput dnevno ili može zatražiti da uzimate drugi lijek (pogledajte također dio 3, „Kako uzimati Jardiance“).
- ako imate ozbiljnu bolest jetre – Vaš liječnik može zatražiti da uzimate drugi lijek.

- imate rizik od dehidracije, na primjer:
  - ako povraćate, imate proljev ili vrućicu ili ako ne možete jesti ili piti
  - ako uzimate lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće [diuretici] ili snizuju krvni tlak
  - ako imate 75 ili više godina.

  Mogući znakovi su navedeni u dijelu 4 pod „dehidracija“. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Jardiance sve dok se ne oporavite kako bi se spriječio preveliki gubitak tjelesne tekućine. Pitajte na koje načine možete spriječiti dehidraciju.
- ako imate ozbiljnu infekciju bubrega ili mokraćnog sustava s vrućicom. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Jardiance sve dok se ne oporavite.

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.

Njega stopala
Kao i za sve bolesnike sa šećernom bolešću, važno je redovito provjeravati svoja stopala i pridržavati se svih drugih savjeta o njezi stopala koje Vam daje Vaš zdravstveni radnik.

Funkcija bubrega
Potrebno je provjeriti funkciju bubrega prije početka uzimanja lijeka i tijekom uzimanja lijeka.

Glukoza u mokraći
Zbog načina djelovanja ovog lijeka, Vaša mokraća će na testu biti pozitivna na šećer tijekom uzimanja ovog lijeka.

**Djeca i adolescenti**
Jardiance se može primjenjivati u djece u dobi od 10 i više godina za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 10 godina.

Ne preporučuje se primjena lijeka Jardiance u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za liječenje zatajivanja srca ili za liječenje kronične bubrežne bolesti, jer to nije ispitano u tih bolesnika.

**Drugi lijekovi i Jardiance**
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
Važno je obavijestiti svog liječnika:
- ako uzimate lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici). Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Jardiance. Mogući znakovi prevelikog gubitka tekućine iz tijela navedeni su u dijelu 4.
- ako uzimate druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u Vašoj krvi poput inzulina ili lijeka „sulfonilureje“. Vaš liječnik će možda htjeti sniziti dozu ovih drugih lijekova kako bi se spriječio nastanak pretjerano niske razine šećera u krvi (hipoglikemija).
- ako uzimate litij jer Jardiance može sniziti razinu litija u krvi.

**Trudnoća i dojenje**
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte uzimati Jardiance ako ste trudni. Nije poznato je li Jardiance štetan za nerođeno dijete. Nemojte uzimati Jardiance ako dojite. Nije poznato prelazi li Jardiance u majčino mlijeko.

**Upravljanje vozilima i strojevima**
Jardiance malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s lijekovima koji se nazivaju sulfonilureje ili s inzulinom može dovesti do pretjerano niskih razina šećera u krvi (hipoglikemija), što može izazvati simptome poput

drhtavice, znojenja i promjene vida, te može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte voziti ili se koristiti drugim alatima ili strojevima ako osjećate omaglicu tijekom uzimanja lijeka Jardiance.

**Jardiance sadrži laktozu**
Jardiance sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

**Jardiance sadrži natrij**
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Jardiance

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Koliko lijeka uzeti**
- Preporučena doza lijeka Jardiance je jedna tableta od 10 mg jedanput dnevno. Ako imate šećernu bolest tipa 2, Vaš liječnik će odlučiti trebate li povisiti dozu na 25 mg jedanput dnevno ako je to potrebno radi bolje kontrole šećera u krvi.
- Liječnik Vam može ograničiti dozu na 10 mg jedanput dnevno ako imate bolest bubrega.
- Liječnik će Vam propisati jačinu lijeka koja je za Vas ispravna. Ne mijenjajte svoju dozu osim ako Vam liječnik to nije propisao.

**Uzimanje ovog lijeka**
- Progutajte cijelu tabletu s vodom.
- Tabletu možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Tabletu možete uzeti u bilo koje vrijeme dana. Ipak, pokušajte je uzimati svaki dan u isto vrijeme. To će Vam pomoći da je se sjetite uzeti.

Ako imate šećernu bolest tipa 2, liječnik Vam može propisati Jardiance u kombinaciji s drugim lijekom za liječenje šećerne bolesti. Upamtite da se svi lijekovi uzimaju prema uputama liječnika kako bi se postigao najbolji rezultat za Vaše zdravlje.

Odgovarajuća dijeta i tjelovježba pomažu Vašem tijelu da što bolje iskoristi šećer u krvi. Važno je, tijekom uzimanja lijeka Jardiance, pridržavati se dijete i provoditi tjelovježbu prema preporuci Vašeg liječnika.

**Ako uzmete više Jardiancea nego što ste trebali**
Ako uzmete više Jardiancea nego što ste trebali, odmah se javite liječniku ili smjesta otiđite u bolnicu. Uzmite sa sobom pakiranje lijeka.

**Ako ste zaboravili uzeti Jardiance**
Što učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu ovisi o tome koliko je vremena preostalo do sljedeće doze.
- Ako do sljedeće doze ima 12 ili više sati, uzmite Jardiance čim se sjetite. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu lijeka Jardiance.

**Ako prestanete uzimati Jardiance**
Ne prekidajte uzimanje lijeka Jardiance bez prethodnog savjetovanja s liječnikom, osim ako ne sumnjate na to da imate ketoacidozu (pogledajte „ketoacidoza“ pod „Upozorenja i mjere opreza“). Ako imate šećernu bolest tipa 2, razina šećera u krvi može se povećati ako prestanete uzimati lijeka Jardiance.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako Vam se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:**

**Teška alergijska reakcija, manje često zabilježena (može se javiti u do 1 na 100 osoba)**
Mogući znakovi teške alergijske reakcije mogu uključivati:
- oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla što može dovesti do otežanog disanja ili gutanja

**Ketoacidoza, manje često zabilježena (može se javiti u do 1 na 100 osoba)**
Ovo su znakovi ketoacidoze (također vidjeti dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“):
- povišene razine „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Jardiance.

**Obratite se svom liječniku što prije ako primijetite sljedeće nuspojave:**

**Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija), vrlo često zabilježena (može se javiti kod više od 1 na 10 osoba)**
Ako uzimate Jardiance s drugim lijekom koji može izazvati nisku razinu šećera u krvi, poput sulfonilureje ili inzulina, rizik od nastanka niske razine šećera u krvi je viši. Znakovi niske razine šećera u krvi mogu uključivati:
- drhtavicu, znojenje, osjećaj jake tjeskobe ili smetenosti, brze otkucaje srca
- izraženu glad, glavobolju

Liječnik će Vas uputiti kako da ispravite nisku razinu šećera u krvi i što učiniti ako primijetite bilo koji od gore navedenih znakova. Ako imate simptome niske razine šećera u krvi, uzmite tablete glukoze, obrok s puno šećera ili popijte voćni sok. Ako je moguće, izmjerite razinu šećera u krvi i mirujte.

**Infekcija mokraćnog sustava, često zabilježena (može se javiti u do 1 na 10 osoba)**
Znakovi infekcije mokraćnog sustava su:
- osjećaj pečenja pri mokrenju
- mokraća zamućenog izgleda
- bol u zdjelici ili sredini leđa (kada su inficirani bubrezi)

Osjećaj nagona za mokrenjem ili češće mokrenje mogu se javiti zbog načina djelovanja lijeka Jardiance, ali oni ujedno mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava. Ako primijetite jačanje ovih simptoma, morate se obratiti svom liječniku.

**Dehidracija, vrlo često zabilježena (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)**
Znakovi dehidracije nisu specifični, ali mogu uključivati:

- neuobičajenu žeđ
- ošamućenost ili omaglicu prilikom ustajanja
- nesvjesticu ili gubitak svijesti

**Druge nuspojave tijekom uzimanja lijeka Jardiance:**
Često
- gljivična infekcija spolnih organa (kandidijaza)
- pojačano mokrenje ili češća potreba za mokrenjem
- svrbež
- osip ili crvenilo kože – koji može svrbjeti i uključivati uzdignuta područja na koži, vlaženje ili mjehuriće
- žeđ
- krvne pretrage mogu pokazati povećanje u razinama masnoća (kolesterol) u Vašoj krvi
- konstipacija

Manje često
- koprivnjača
- naprezanje ili bol kod pražnjenja mjehura
- krvne pretrage mogu pokazati smanjenje funkcije bubrega (kreatinin ili urea)
- krvne pretrage mogu pokazati povećanje količine crvenih krvnih stanica u Vašoj krvi (hematokrit)

Rijetko
- nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena, ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa

Vrlo rijetko
- upala bubrega (tubulointersticijski nefritis)

**Prijavljivanje nuspojava**
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Jardiance

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili se vidi da je bilo otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Što Jardiance sadrži**
- Djelatna tvar je empagliflozin.

- Jedna tableta sadrži 10 mg ili 25 mg empagliflozina.

- Drugi sastojci su:
  - jezgra tablete: laktoza hidrat (pogledajte kraj dijela 2 pod „Jardiance sadrži laktozu“), mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte kraj dijela 2 pod „Jardiance sadrži natrij“), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat
  - film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk, makrogol (400), žuti željezov oksid (E172)

**Kako Jardiance izgleda i sadržaj pakiranja**
Jardiance 10 mg filmom obložene tablete okrugle su, blijedožute, bikonveksne i ukošenih rubova. Na jednoj strani imaju oznaku „S10“, a na drugoj strani logo Boehringer Ingelheim. Tablete imaju promjer 9,1 mm.
Jardiance 25 mg filmom obložene tablete ovalne su, blijedožute i bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S25“, a na drugoj strani logo tvrtke Boehringer Ingelheim. Tablete su dugačke 11,1 mm i široke 5,6 mm.

Tablete Jardiance dostupne su u PVC/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama. Veličine pakiranja su 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 i 100 × 1 filmom obložene tablete.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

**Proizvođač**
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Norge**
Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

**Κύπρος**
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

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

**Sverige**
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.