

Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz¹
Prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Miejsce empagliflozyny w aktualnym algorytmie farmakoterapii cukrzycy typu 2

Dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz¹, prof. dr hab. n. med. Leszek Czapryniak²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski

²Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Czapryniak

Miejsce empagliflozyny w aktualnym algorytmie farmakoterapii cukrzycy typu 2

The role of empagliflozin in the current treatment algorithm of type 2 diabetes

Summary

Since the publication of the EMPA-REG OUTCOME study results in September 2015 the rules of type 2 diabetes management has changed substantially. American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes in their consensus statement published in December 2019 recommend SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists to be used in individuals with diabetes and cardiovascular disease or chronic kidney disease or very high risk of thereof. Empagliflozin was the first modern antidiabetes agent which was proven to reduce cardiovascular risk, including cardiovascular mortality. In the last five years other SGLT2 inhibitors as well as GLP-1 receptor agonists have also been shown to reduce CVD and renal risk. The article presents the latest data on empagliflozin and its current position in national and international guidelines.

Keywords: type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, empagliflozin, cardiovascular risk, guidelines

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, inhibitory SGLT2, empagliflozyna, ryzyko sercowo-naczyniowe, zalecenia terapeutyczne

Wstęp

Flozyny, a wśród nich empagliflozyna wprowadzona na rynek europejski w 2014 roku, należą do najnowszej generacji leków, które znalazły zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2. Ich działanie polega na inhibicji zlokalizowanego w cewce bliższej nefronu kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (sodium-glucose transporter 2, SGLT2), co prowadzi do zmniejszenia zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach i zwiększenia jej wydalania z moczem, a w konsekwencji do obniżenia glikemii, a także doutraty kalorii. Temu działaniu towarzyszy także obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i redukcja wolemii (blokada SGLT-2 powoduje także zahamowanie zwrotnego wchłaniania sodu) oraz zmniejszenie masy ciała. Więcej informacji na temat działania tej grupy leków, ze szczególnym uwzględnieniem empagliflozyny, przedstawiono w numerze „Świata Medycyny i Farmacji” z kwietnia 2019 r.^[1]

Zgodnie z zaleceniami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) dla

przemysłu farmaceutycznego z 2008 roku^[2] wszystkie nowe leki przeciwcukrzycowe muszą być oceniane pod kątem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe (CardioVascular Outcome Trials, CVOTs) z flozynami (m.in. Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose, EMPA-REG OUTCOME, z empagliflozyną z 2015 roku)^[3] spowodowały, że rola tej grupy leków w terapii cukrzycy typu 2 sukcesywnie rośnie i w określonych populacjach chorych zalecane są już w pierwszym etapie leczenia. W poniższym artykule przedstawiono miejsce empagliflozyny w farmakoterapii cukrzycy typu 2 w zaleceniach ADA/EASD (Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, American Diabetes Association, ADA i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą, European Association for the Study of Diabetes, EASD)^[4,5], Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD)^[6] i ESC/EASD (Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, European Society of Cardiology, ESC i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą, European Association for the Study of Diabetes, EASD)^[7].

Zalecenia ADA/EASD

W opublikowanych w październiku 2018 r. wspólnych zaleceniach ADA/EASD i ich aktualizacji z grudnia 2019 r.^[4,5] znalazł się podrozdział poświęcony inhibitorom SGLT2. Według stanowiska obu towarzystw leki te powinny być stosowane u chorych wysokiego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej (ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności serca) lub cukrzycowej choroby nerek i u chorych z już obecnymi powikłaniami. Bardzo istotny jest fakt, że zalecenie to obowiązuje niezależnie od stwierdzanej u pacjenta aktualnej lub wyznaczonej jako docelowa wartości hemoglobiny glikowanej HbA1c^[4,5].

W opisie mechanizmu działania znalazł się zapis, że są to leki doustne, które obniżają stężenie glukozy we krwi, zwiększając wydalanie glukozy z moczem^[8].

Ich skuteczność jest zależna od funkcji nerek. Możliwość rozpoczęcia i kontynuacji terapii inhibitorami SGLT2 jest ograniczona przez szacunkową wartość frakcji przesączania kłębuszkowego (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR), wobec czego konieczne jest monitorowanie funkcji nerek. Dla empagliflozyny w Charakterystyce Produktu Leczniczego znalazł się zapis, że „nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jardiance u pacjentów z wartością eGFR poniżej <60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl <60 ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl <60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m²” (przyp. autorów)^[9]. Leki te są najbardziej skuteczne u osób z prawidłową funkcją nerek^[10,11].

Jak wspomniano, leczenie SGLT2 inhibitorami jest związane z redukcją masy ciała i ciśnienia tętniczego. W monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą nie zwiększają ryzyka hipoglikemii. Dla empagliflozyny i kanagliflozyny, a także dla dapagliflozyny wykazano wpływ kardio- i renoprotekcyjny u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycowym i u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Obserwacja ta dotyczyła chorych z eGFR >30 ml/min/1,73 m², choć do niedawna zgodnie z ChPL nie można ich było stosować przy eGFR <45 ml/min/1,73 m²^[10,12]. Warto w tym miejscu zauważyć, że jednak 30 czerwca br. na podstawie wyników badania CREDENCE Komisja Europejska zezwoliła, aby terapię kanagliflozyną w dawce 100 mg można było inicjować u pacjentów z eGFR >45 ml/min/1,73 m², a także z eGFR od

30 do 45 ml/min/1,73 m², jeżeli obniżonemu eGFR towarzyszy albuminuria; terapię tym inhibitorem SGLT2 w tej dawce można również kontynuować u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m² aż do momentu wdrożenia terapii nerkozastępczej^[13].

W badaniu EMPA-REG OUTCOME w grupie 7020 osób z cukrzycą typu 2 i z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycowym lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w ciągu jedynie 3,1 lat obserwacji odnotowano 14% redukcję względnego ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Jedną z najważniejszych obserwacji w tym badaniu była 38% redukcja względnego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych^[10]. Stwierdzono również nefroprotektoryjne działanie empagliflozyny – 39% redukcję względnego ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego, który stanowiły nowe przypadki lub pogorszenie nefropatii, tj. progresja do ACR >33,9 mg/mmol (>300 mg/g), podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu lub schyłkowa niewydolność nerek oraz zgon z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Najczęściej obserwowano wy-

Tabela 1. Charakterystyka SGLT2 inhibitorów (wg stanowiska ADA/EASD, zmodyfikowano)^[4,5]

Klasa leków	□ inhibitory SGLT2
Leki	□ kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna
Główny mechanizm działania	□ hamują zwrotne wchłanianie glukozy (a także sodu), zwiększają glukozurię
Zalety terapii	□ nie wywołują niedocukrzeń □ redukcja masy ciała □ obniżenie ciśnienia tętniczego □ skuteczne na wszystkich etapach leczenia cukrzycy u osób z zachowaną funkcją nerek □ działanie kardio- i nefroprotektoryjne (np. empagliflozyna)
Wady terapii/ działania niepożądane	□ infekcje narządów płciowych □ wielomocz □ zmniejszenie objętości krwi krążącej/hipotonia/zawroty głowy □ wzrost stężenia cholesterolu LDL □ przemijający wzrost stężenia kreatyniny (na początku terapii) □ konieczność dostosowywania dawki/niezalecane u chorych z upośledzoną funkcją nerek □ zwiększone ryzyko euglikemicznej kwasicy ketonowej (rzadko) □ zgorzel Fourniera (bardzo rzadko) □ koszt terapii
Skuteczność terapii	□ pośrednia-wysoka (zależna od eGFR)

stąpienie albuminurii, ale ryzyko pojawienia się każdej ze składowych „nerkowych” było istotnie mniejsze w grupie otrzymującej empagliflozynę vs placebo^[12].

Leczenie inhibitorami SGLT2 wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia grzybiczych infekcji narządów płciowych (przede wszystkim drożdżakowego zapalenia sromu i pochwy u kobiet oraz drożdżycy żołądki u mężczyzn)^[9,13].

Odnotowano przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej u osób z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami SGLT2, ale zwiększone ryzyko tego powikłania nie zostało potwierdzone w dużych badaniach klinicznych^[7,14].

Leczenie inhibitorami SGLT2 może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem odwodnienia i hipotonii ortostatycznej; należy zachować szczególną ostrożność, gdy są stosowane w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i/lub inhibitorami konwertazy angiotensyny i/lub blokerami receptora angiotensynowego.

Najistotniejsze dane z zaleceń ADA/EASD^[4,5] o inhibitorach SGLT2 zebrano w tabeli 1, a ich miejsce w algorytmie terapii na rycinie 1.

Poza typowym, przebiegającym etapami algorytmem farmakoterapii cukrzycy typu 2, w zaleceniach ADA/EASD znalazła się rekomendacja, aby u osób, których aktualny odsetek HbA1c przekracza o 1,5% (17 mmol/mol) docelową wartość, można było rozważyć zastosowanie od początku

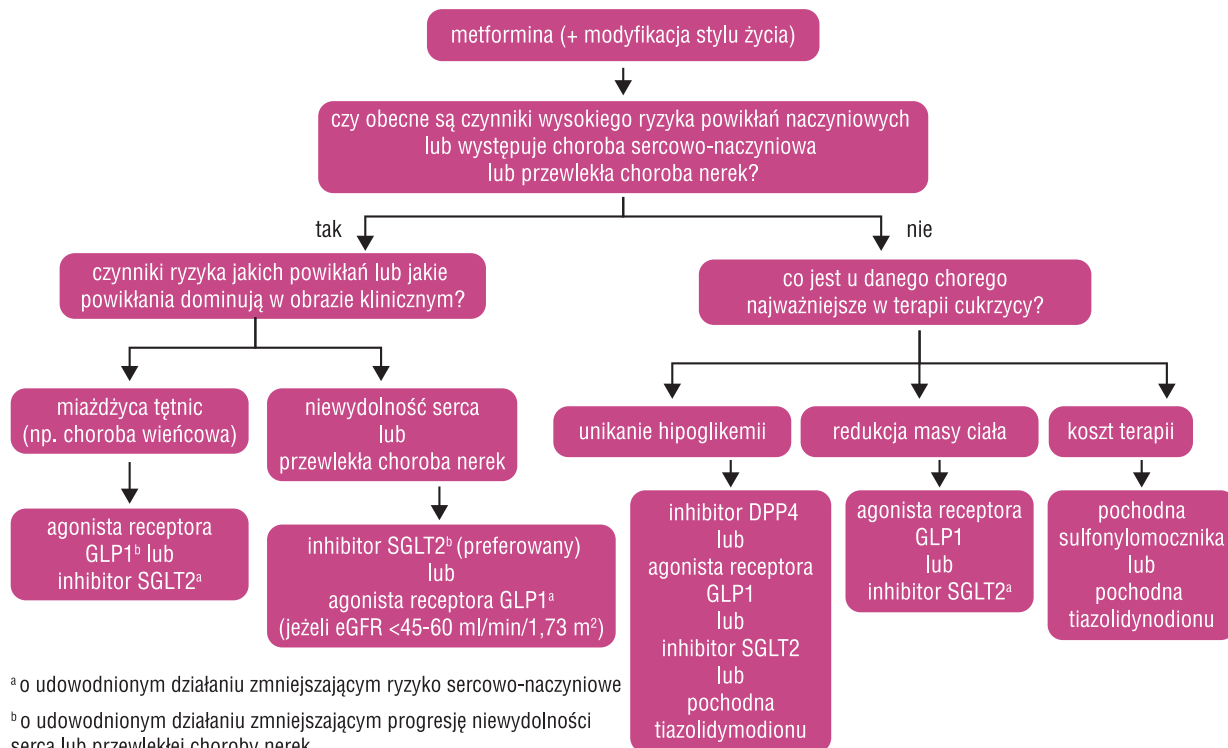
2 leków, najlepiej w postaci preparatu złożonego. Taka terapia może poprawić współpracę z chorym (m.in. compliance) i przyczynić się do szybszego osiągnięcia celu terapeutycznego.

Zalecenia PTD

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego ukazały się w styczniu 2020^[6], już po opublikowaniu wspólnych najnowszych zaleceń ADA/EASD^[5].

Zgodnie z nimi metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA1c, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-6 miesięcy. Zdaniem autorów „Zaleceń...” PTD wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz metforminy efekt ten wy-

Ryc. 1. Algorytm początkowego etapu farmakoterapii cukrzycy typu 2 wg ADA/EASD^[5]



kazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP1 i niektórych inhibitorów SGLT2 (m.in. empagliflozyna – przyp. autorów). Podobnie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze względu na wykazane działanie nefroprotektoryjne, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie floczyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania.

Od 1 listopada 2019 empagliflozyna, jak i dwa inne inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna i kanagliflozyna), są refundowane (lista 30%) dla pacjentów spełniających następujące kryteria: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród następujących: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Refundacja empagliflozyny znacznie poprawiła dostępność leku dla pacjentów, którzy z jego stosowania odnoszą największe korzyści.

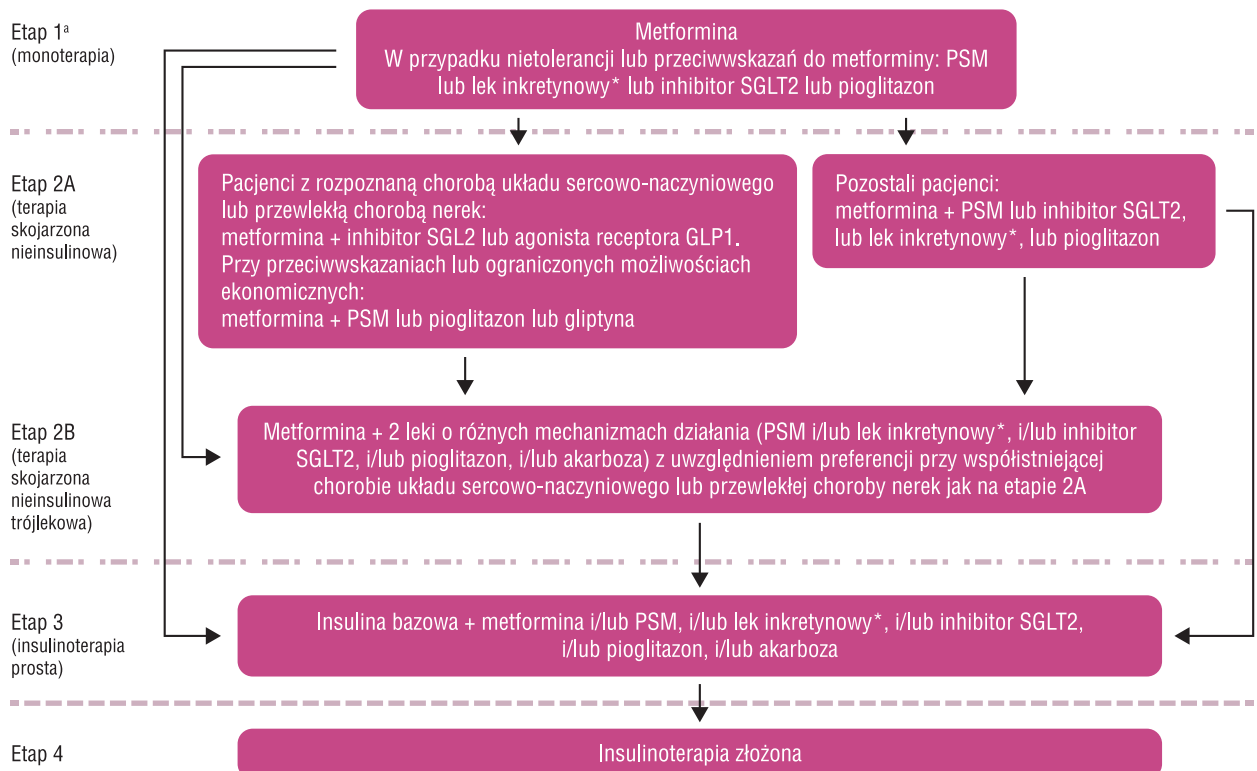
Na rycinie 2 przedstawiono praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 z „Zaleceń...” PTD^[6].

Zalecenia ESC/EASD

Najświeższe zalecenia dotyczące farmakoterapii w cukrzycy typu 2, opracowane wspólnie przez kardiologów i diabetologów, opublikowane zostały w sierpniu 2019 roku^[7].

Znalazło się w nich krótkie omówienie badań CVOT, m.in. EMPA-REG OUTCOME, w którym 7020 osób z cukrzycą typu 2 o długim czasie trwania (57% > 10 lat) i chorobą układu sercowo-naczyniowego było randomizowanych do grupy otrzymującej 10 lub 25 mg/d empagliflozyny lub placebo; obserwacja trwała średnio 3,1 roku^[16]. Pacjenci byli odpowiednio kontrolowani w zakresie czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, m.in. średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 135/77 mmHg, a średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL 85 mg/dl (2,2 mmol/l). Empagliflozyna istotnie zmniejszyła ryzyko sercowo-naczyniowe (3-punktowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) o 14% vs placebo. Ta redukcja przede wszystkim wynikała z bardzo istotnego zmniejszenia śmiertelności z przyczyn kardiologicznych

Ryc. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 z „Zaleceń...” PTD^[6]



lek inkretynowy*, tj. gliptyna lub agonista receptora GLP1; zastosowanie leków powinno być zgodne z ChPL

Tabela 2. Rekomendacje dla empagliflozyny według ESC/EASD⁷⁾

Rekomendacja	Klasa dowodu	Poziom dowodu
Empagliflozyna jest rekomendowana u osób z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową lub z bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, by zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A
Empagliflozyna jest rekomendowana u osób z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, by zmniejszyć ryzyko zgonu	I	B
Stosowanie empagliflozyny wiąże się z mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca u osób z cukrzycą typu 2 i jest rekomendowane	I	A

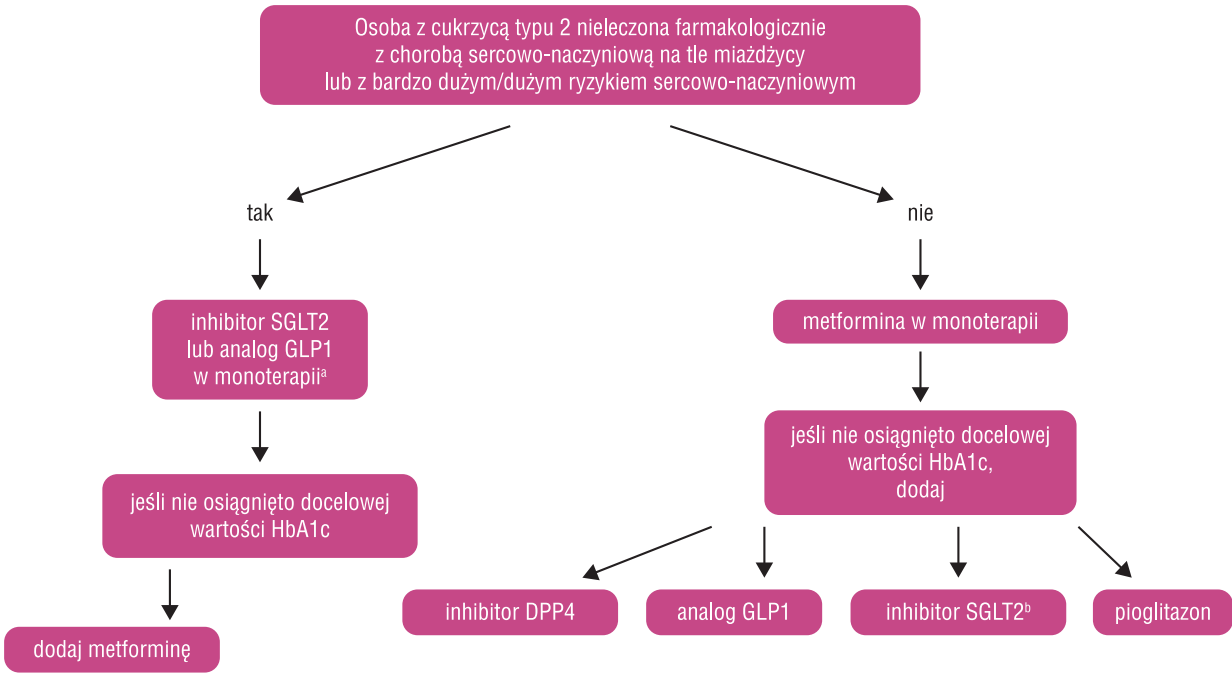
(o 38%, $p<0,0001$), z rozejściem się krzywych przeżywalności w grupach otrzymujących empagliflozynę i placebo już po 2 miesiącach terapii. Redukcja (o 13%) ryzyka zawału niezakończonego zgonem nie uzyskała poziomu istotności statystycznej ($p=0,30$), podobnie jak 24% redukcja ryzyka udaru niezakończonego zgonem^[10]. W dalszej analizie wykazano, że empagliflozyna odpowiadała za 35% redukcję konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca ($p<0,002$), z rozejściem się krzywych grup empagliflozyny i placebo w sposób widoczny prawie natychmiast po rozpoczęciu terapii, sugerując bardzo wczesny wpływ terapii na

ryzyko niewydolności krążenia. Empagliflozyna także zmniejszyła śmiertelność całkowitą o 32% ($p<0,0001$), co świadczy o bardzo silnym korzystnym wpływie, przekładając się na $NNT=39$ (39 osób leczonych przez 3 lata, aby uniknąć 1 zgonu). To działanie utrzymywało się we wszystkich podgrupach grupy badanej. Dodatkowe analizy badania EMPA-REG OUTCOME ujawniły, że korzyści sercowo-naczyniowe dotyczyły zarówno chorych z, jak i bez niewydolności krążenia w chwili włączenia do badania (ci drudzy stanowili 10% badanych)^[17].

Poza tym, w oparciu o wnioski z badań LEADER (Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) i EMPA-REG OUTCOME, dotyczące redukcji śmiertelności ogólnej, w „Zaleceniach...” ESC/EASD znalazł się zapis, że liraglutyd jest rekomendowany u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub bardzo dużym/dużym ryzykiem jej wystąpienia, a empagliflozyna – zalecana u chorych z chorobą sercowo-naczyniową, tak aby zmniejszyć ryzyko śmierci chorego. Rekomendacja dotycząca empagliflozyny została także wsparta o nową metaanalizę badań, w której odnotowano znaczną różnorodność przeprowadzonych obserwacji, z redukcją śmiertelności ogólnej^[18].

Korzystny efekt zastosowania analogów GLP1 wynikał z redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle miażdż-

Ryc. 3A. Zmodyfikowany na podstawie zaleceń ESC/EASD⁷⁾ algorytm początkowych etapów farmakoterapii cukrzycy typu 2 dla osób nieleczonych farmakologicznie



^a preparaty o potwierdzonym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe
^b jeśli pozwala na to eGFR

cowym, podczas gdy leczenie inhibitorami SGLT2 wydaje się zmniejszać ryzyko punktów końcowych zależnych od nasilenia niewydolności krążenia. Dlatego też SGLT2 inhibitory są potencjalnie szczególnie korzystne u osób obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca. U osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej i z umiarkowanym ryzykiem jej wystąpienia wyniki badania UKPDS sugerują korzystny wpływ metforminy w prewencji pierwotnej. Chociaż dowody z badań klinicznych z metforminą w monoterapii nie są tak silne jak te dotyczące nowych leków przeciwcukrzycowych, to są wspierane przez rozległe obserwacje z codziennej praktyki klinicznej. W nowszych badaniach oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe większość chorych otrzymywała metforminę przed włączeniem do obserwacji i podczas jej trwania równoległe z lekami badanymi^[4,5]. Ponieważ metformina była podobnie reprezentowana w grupie badanej i w grupie kontrolnej, nie tłumaczy to korzystnego wpływu nowych leków na ryzyko sercowo-naczyniowe.

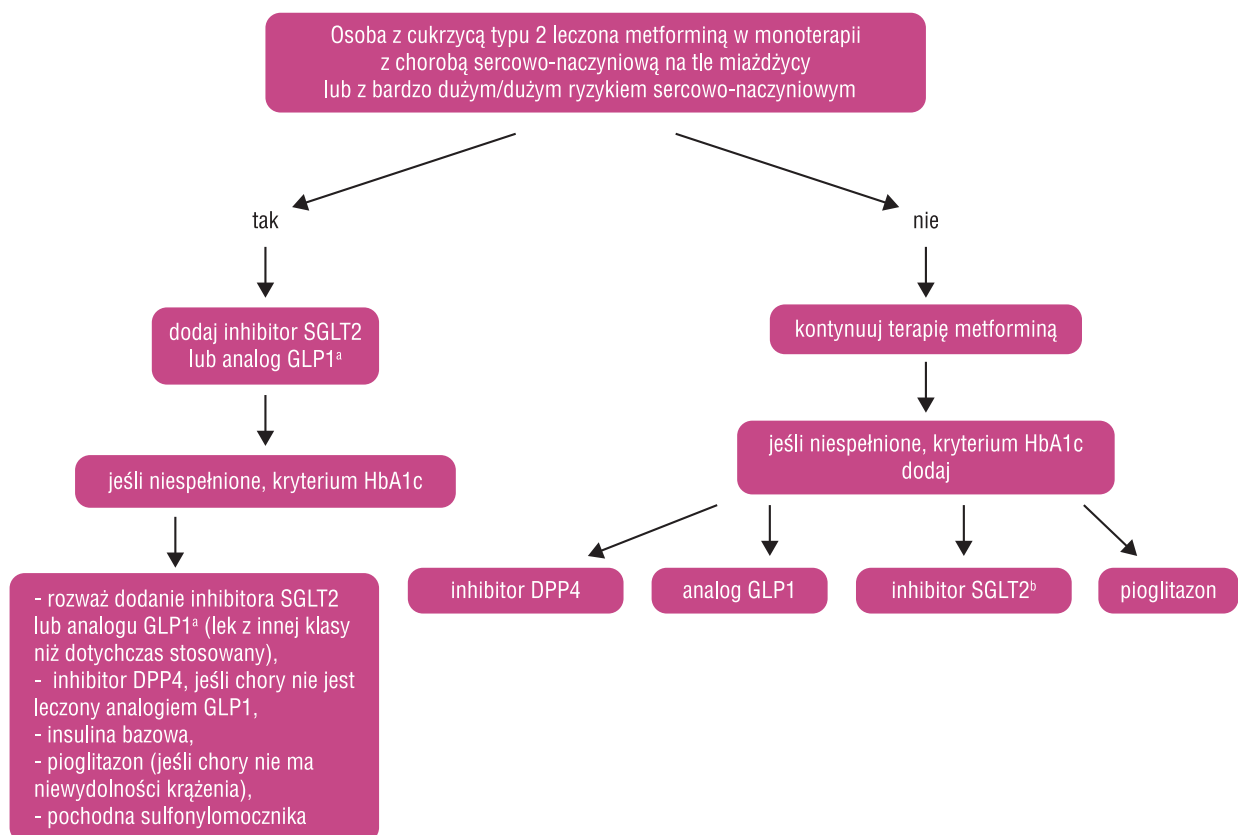
Dlatego też wybór leku przeciwcukrzycowego dla konkretnego chorego, mający na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, powinien przede wszystkim zależeć od występowania (bądź nie) choroby sercowo-naczyniowej i oceny ryzyka jej rozwoju u tego pacjenta.

Rekomendacje ESC/EASD dla empagliflozyny (wraz z klasą dowodów) zebrano w tabeli 2, a zmodyfikowany algorytm początkowych etapów farmakoterapii cukrzycy typu 2 na rycinie 3 (3A – dla osób nie leczonych farmakologicznie, 3B – dla osób leczonych metforminą w monoterapii).

Podsumowanie

Od września 2015 r., kiedy ogłoszono wyniki badania EMPAREG-OUTCOME, kształt zaleceń dotyczących postępowania z chorymi na cukrzycę uległ znaczącej zmianie. Po pierwsze, wyboru leku należy dokonywać przede wszystkim na podstawie występowania u pacjenta wysokiego ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych lub ich obecności – głównie choroby niedokrwiennej serca, niewydol-

Ryc. 3B. Zmodyfikowany na podstawie zaleceń ESC/EASD[®] algorytm początkowych etapów farmakoterapii cukrzycy typu 2 dla osób leczonych metforminą w monoterapii



^a preparaty o potwierdzonym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe

^b jeśli pozwala na to eGFR

ności serca lub cukrzycowej choroby nerek, a nie – jak dotychczas – kierując się najczęściej siłą antyhiperglikemiczną leków i np. ich mechanizmem działania. Ponadto, w tych grupach pacjentów leki te powinny być stosowane bez względu na aktualną i docelową wartość hemoglobiny glikowanej HbA1c. Jest to spowodowane ich korzystnym – a niezwiązanym z bezpośrednim oddziaływaniem na glikemię – wpływem na rozwój przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy. Po drugie, wprowadzenie do szerokiego stosowania takich leków jak empagliflozyna pozwala w coraz większym stopniu wyeliminować hipoglikemię z codziennego życia chorych na cukrzycę oraz wesprzeć pacjentów w ich wysiłkach zmierzających do zredukowania masy ciała.

Najdobitniejszym przykładem, jak bardzo wyniki badań CVOT wpłynęły na zalecenia, są najnowsze rekomendacje ESC/EASD. Zalecanie, aby u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lub z chorobą układu krążenia rozpoczynać farmakoterapię cukrzycy nie od metforminy, a od inhibitorów SGLT2 lub agonistów receptora GLP1, ma charakter przełomowy, bowiem po raz pierwszy od kilkudziesięciu lat metformina przestała być rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w jakiegokolwiek grupie chorych z cukrzycą. Siła dowodów naukowych uzyskanych z prawie 20 badań CVOT ogłaszanych sukcesywnie od 2013 roku jest jednak tak duża, że krok, na który zdecydowano się w tych rekomendacjach, jest w pełni uzasadniony. W najbliższych miesiącach należy oczekiwać, że zalecenie stosowania tych dwóch grup leków od chwili rozpoznania cukrzycy typu 2, czyli w inicjacji farmakoterapii cukrzycy typu 2, będzie coraz bardziej powszechnie akceptowane, także przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.

Piśmiennictwo:

1. Drożdż K., Kwiendacz H., Nabrdalik K., Gumprecht J. Empagliflozyna w świetle najnowszych zaleceń towarzystw naukowych. *Świat Medycyny i Farmacji*. Kwiecień 2019: 14-20.
2. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, December 2008.
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676>.
4. Davis M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018, 61: 2461-2498.
5. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. i wsp. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2020; 63: 221-228.
6. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Clin. Diabetol.*, 2020;6, 29-33.
7. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. i wsp. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* (2019) 00, 1_69
8. Zhang X.-L., Zhu Q.-Q., Chen Y.-H. i wsp., Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J. Am. Heart Assoc.*, 2018; 7:e007165.
9. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>.
10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 2117-2128.
11. Storgaard H., Gluud L.L., Bennett C. i wsp. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11: e0166125.
12. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375:323-334.
13. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. i wsp., CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 380: 2295-2306.
14. Li D., Wang T., Shen S. i wsp. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab.*, 2017; 19: 348-355.
15. Tang H., Li D., Wang T. i wsp. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2016; 39: e123-e124.
16. Zinman B., Inzucchi S.E., Lachin J.M. i wsp. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebocontrolled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc. Diabetol.*, 2014; 13: 102.
17. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. i wsp. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOMEVR trial. *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 1526-534.
18. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. i wsp. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019; 393: 31-39.

MOC, BY OSIĄGAĆ WIĘCEJ^{1,2}



Jardiance®
(empagliflozyna)



Dołącz JARDIANCE® jak najwcześniej,
aby osiągnąć więcej:

38%

REDUKCJA RYZYKA
ZGONU Z PRZYZYCH
SERCOWO-NACZYNIOWYCH^{1,2}

35%

REDUKCJA RYZYKA
HOSPITALIZACJI Z POWODU
NIEWYDOLNOŚCI SERCA^{1,2}

39%

REDUKCJA RYZYKA WYSTĄPIENIA
LUB NASILENIA
NEFROPATII³

Jedyny iSGLT-2 zalecany przez ESC
w celu redukcji ryzyka zgonu
u pacjentów z cukrzycą typu 2
i chorobą sercowo-naczyniową⁴

Skuteczna redukcja:

▶ HbA_{1c}^{1,5}

▶ MASY CIAŁA^{1,5}

▶ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO^{1,5}



Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., ul. Franciszka Klimczaka 1
02-797 Warszawa, tel.: (22) 699 0 699, fax: (22) 699 0 698
www.boehringer-ingelheim.pl • info.waw@boehringer-ingelheim.com

1. JARDIANCE® Charakterystyka Produktu Leczniczego, październik 2019. 2. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2117-2128. 3. Wanner C, Inzucchi S, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375 (4): 323-334. 4. Cosentino F et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. 2019. 5. Haring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014; 37 (6): 1650-1659. * Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.11). PC-PL-101470

Skrócona informacja o leku JARDIANCE®

Nazwa produktu leczniczego, dawka i postać farmaceutyczna: Jardiance® 10 mg, 25 mg tabletki powlekane. Każda tabletka zawiera 10 mg empaglifozyny lub 25 mg empaglifozyny. **Jardiance® 10 mg** okrągła tabletka powlekana barwy bładożółtej, obustronnie wypukła, o średnicy 9,1 mm ze ścieżką otoru krawędzią, z wytłoczonym symbolem „S10” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej. Każda tabletka zawiera ilość laktozy jedynodowej odpowiadającą 154,3 mg laktozy bezwodnej. **Jardiance® 25 mg** owalna, bładożółta, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S25” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej (długość tabletki: 11,1 mm, szerokość: 5,6 mm). Każda tabletka zawiera ilość laktozy jedynodowej odpowiadającą 107,4 mg laktozy bezwodnej. (Każda tabletka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uścisza się za „winy od sodu”. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Jardiance® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącząc z dietą i aktywnością fizyczną: w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. **Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie** Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empaglifozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empaglifozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ścisłej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg (patrz poniżej i punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Podczas stosowania empaglifozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt Działania niepożądane). **Szczególne grupy pacjentów** **Upośledzenie czynności nerek** Z uwagi na mechanizm działania empaglifozyny, jej skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii zależy od czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min. Nie należy rozpoczynać leczenia empaglifozyną u pacjentów z wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących empaglifozynę, u których wartość eGFR obniżyła się utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl poniżej 60 ml/min, dawkę empaglifozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empaglifozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min (patrz punkty Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i Działania niepożądane). Nie należy stosować empaglifozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). **Upośledzenie czynności wątroby** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empaglifozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empaglifozyny w tej populacji pacjentów. **Pacjenci w podeszłym wieku** Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i Działania niepożądane). Z uwagi na ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się stosowania leczenia empaglifozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). **Dzieci i młodzież** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empaglifozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania** Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Należy polykać je w całości popijając wodą. W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zająć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie Wykaz substancji pomocniczych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Cukrzycowa kwasica ketonowa** U pacjentów leczonych tabletkami zawierającymi inhibitory SGLT2, w tym empaglifozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obserwowano obrzęk naczyniowy, tylko u umiarkowanego zwiększenia stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empaglifozyny zwiększa ryzyko DKA. Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jawdronię, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, spłatanie, niezwykłe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie empaglifozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrej ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie empaglifozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia empaglifozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjentów do kwasicy ketonowej. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z obłąkami rezerwową czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się chorobę autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania insuliny lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na pożywnie z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2. Nie zaleca się wznowienia leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. Nie należy stosować empaglifozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorem SGLT2. **Niewydolność nerek** Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jardiance® u pacjentów z wartością eGFR poniżej < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących empaglifozynę, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min, dawkę empaglifozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empaglifozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min. Nie należy stosować empaglifozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych, ponieważ nie oczekuje się jej skutecznego działania u takich pacjentów (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Monitorowanie czynności nerek Z uwagi na mechanizm działania empaglifozyny, jej skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii zależy od czynności nerek. W związku z tym zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób: przed rozpoczęciem leczenia empaglifozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania); przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek. **Uszkodzenie wątroby** W badaniach klinicznych obejmujących empaglifozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empaglifozyną a uszkodzeniem wątroby. **Zwiększenie wartości hematokrytu** Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empaglifozyną (patrz punkt Działania niepożądane). **Ryzyko zmniejszenia objętości płynów** Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empaglifozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat. W przypadku stanu, który może prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężeń elektrolitów u pacjentów przyjmujących empaglifozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empaglifozyną do czasu wyrównania utraty płynów. **Pacjenci w podeszłym wieku** Wpływ empaglifozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empaglifozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt Działania niepożądane). W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowanie objętości płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE). Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia empaglifozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). **Zakazania dróg moczowych** W połączeniu wyników badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni, ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empaglifozyny i placebo, i większa u pacjentów otrzymujących 10 mg empaglifozyny (patrz punkt Działania niepożądane). Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących empaglifozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empaglifozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych. **Martwice zapalenia powięzi kroczka (zgorzeł Fourniera)** W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi kroczka (znanego także jako zgorzeł Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i może zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub kroczka, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozczyna. Należy pamiętać o tym, że martwice zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem kroczka. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeł Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance® i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych). **Amputacje w obrębie kończyn dolnych** W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorób na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp. **Niewydolność serca** Doświadczenie w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA II-III jest ograniczone i brak jest doświadczeń w stosowaniu empaglifozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV. W badaniu EMPA-REG OUTCOME podano, że 10,1% pacjentów miało niewydolność serca w punkcie początkowym. Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród tych pacjentów było takie same, jak w ogólnej populacji badanej. **Laboratoryjna analiza moczu** Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance®, pacjenci przyjmujący go będą mieli dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu. **Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)** Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii. **Laktoza** Produktu leczniczego zawierającego laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empaglifozyny, z czego 10 004 pacjentów otrzymywało empaglifozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonylomocznika, pigułką z insuliną, inhibitorami DPP-4 lub insuliną. W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 5 334 pacjentów, z których 1 183 otrzymywało placebo, a z 2 351 - empaglifozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empaglifozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych). **Wykaz działań niepożądanych w postaci tabeli** W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane - sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów medDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empaglifozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (Tabela 1). Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/100$); często ($\geq 1/100$ do < 1/100); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do < 1/100); rzadko ($\geq 1/10000$ do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych (medDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakazenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych ^a zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna) ^a			martwiczce zapalenie powięzi kroczka (zgorzeł Fourniera) ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną) ^a	pragnienie			cukrzycowa kwasica ketonowa ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd (ogólniony) wysypka	pokrzywka		obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów ^a		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu ^a	dyzuria		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia lipidów w surowicy ^a	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej ^a zwiększenie hematokrytu ^a		

^a patrz dodatkowe informacje podane poniżej^a Średnie procentowe zwiększenie wobec wartości początkowych w grupie przyjmującej 10 mg i 25 mg empaglifozyny wobec placebo wynosiło, odpowiednio: cholesterol całkowity 4,9% i 5,7% wobec 3,5%; cholesterol HDL 3,3% i 6,6% wobec 0,4%; cholesterol LDL 9,5% i 10,0% wobec 7,5%; triglicerydy 9,2% i 9,9% wobec 10,5%. Średnia zmiana hematokrytu wobec wartości początkowej wynosiła 3,4% i 6,6% w grupach otrzymujących empaglifozynę w dawce, odpowiednio, 10 mg i 25 mg, wobec 0,1% w grupie placebo. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. ^a patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania **Opis wybranych działań niepożądanych** **Hipoglikemia** Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna jak po zastosowaniu placebo u pacjentów stosujących empaglifozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, jako leczenie skojarzone z pigułką z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, jako leczenie skojarzone z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empaglifozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczącymi osobnymi lekami empaglifozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenia skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (10 mg empaglifozyny: 16,1%; 25 mg empaglifozyny: 11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empaglifozyny: 19,5%; 25 mg empaglifozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia), gdy nie można było dostosować dawki insuliny; 10 mg i 25 mg empaglifozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empaglifozyna 10 mg: 39,8%, empaglifozyna 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empaglifozyna 10 mg: 51,1%, empaglifozyna 25 mg: 57,7%, placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania). **Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)** Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empaglifozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, w leczeniu skojarzonym z pigułką z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, w leczeniu skojarzonym z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empaglifozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczącymi osobnymi lekami empaglifozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenia skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empaglifozyny: 0%; 25 mg empaglifozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; 10 mg empaglifozyny: 0%; 25 mg empaglifozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empaglifozyna 10 mg: 0,5%, empaglifozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empaglifozyna 10 mg: 1,6%, empaglifozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% w ciągu 52 tygodni badania). **Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych** Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empaglifozyną (10 mg empaglifozyny: 4,0%; 25 mg empaglifozyny: 3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). Zakażenia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empaglifozyną w porównaniu z placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. **Zwiększone oddawanie moczu** Zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz, oddawanie moczu w nocy) było obserwowane częściej u pacjentów leczonych empaglifozyną (10 mg empaglifozyny: 3,5%; 25 mg empaglifozyny: 3,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowano częstotliwość oddawania moczu w nocy była podobna dla empaglifozyny i dla placebo (< 1%). **Zakazenia dróg moczowych** Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empaglifozyny i placebo (7,0% i 7,2%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empaglifozyny (8,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empaglifozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażeń dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących empaglifozynę i placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empaglifozyną w porównaniu z placebo; nie były takiej różnicy w przypadku mężczyzn. **Zmniejszenie objętości płynów** Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empaglifozynę (10 mg empaglifozyny: 0,6%; 25 mg empaglifozyny: 0,4%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była większa u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empaglifozyną (10 mg empaglifozyny: 2,3%; 25 mg empaglifozyny: 4,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%). **Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej** Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empaglifozynę lub placebo (zwiększenie stężenia kreatyniny: empaglifozyna 10 mg 0,6%, empaglifozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej: empaglifozyna 10 mg 0,1%, empaglifozyna 25 mg 0,0%, placebo 0,3%). Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empaglifozyną jako terapię uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem. Konsekwentnie w badaniu EMPA-REG OUTCOME u pacjentów leczonych empaglifozyną obserwowano występujący początkowo spadek eGFR (średnia: 3 ml/min/1,73 m²). Następnie wartość eGFR utrzymywała się w czasie trwania leczenia. Średnia wartość eGFR powracała do wartości początkowej po zakończeniu leczenia, co sugeruje, że w patogeniezie tych zmian czynnościowych nerek mogą odgrywać rolę ostre zmiany hemodynamiczne. **Zgłaszane podejrzenia działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzenia działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzenia działań niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 494 21 301; fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy. **Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Jardiance® 10 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/013 (28 tabletek), Jardiance® 10 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/014 (30 tabletek), Jardiance® 25 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/004 (28 tabletek), Jardiance® 25 mg tabletki powlekane: EU/1/14/930/005 (30 tabletek) wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL:** 25.06.2020. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę - **Rp**. **Cena urzędowa detaliczna:** Jardiance® 10 mg x 28 tab. – 170,38 zł. Wykosztów dopłaty pacjenta : 54,00 zł we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma dostojnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poraż: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatią, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych powyżej - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość - na podstawie objawienia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz. URZ. Min. Zdr. 2020.11).

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

ul. Franciszka Klimczaka 1, 02-797 Warszawa, tel.: (22) 699 0 699, fax: (22) 699 0 698

www.boehringer-ingelheim.pl • info.waw@boehringer-ingelheim.com

PC-PL-101470



Boehringer
Ingelheim