

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jardiance 10 mg potahované tablety
Jardiance 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jardiance 10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje monohydrát laktózy v množství odpovídajícím 154,3 mg laktózy.

Jardiance 25 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje monohydrát laktózy v množství odpovídajícím 107,4 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Jardiance 10 mg potahované tablety

Kulatá, světle žlutá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami s vyražením „S10“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé (průměr tablety: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg potahované tablety

Oválná, světle žlutá bikonvexní potahovaná tableta s vyražením „S25“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé (délka tablety: 11,1 mm, šířka tablety: 5,6 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diabetes mellitus II. typu

Přípravek Jardiance je indikován u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších k léčbě nedostatečně kontrolovaného onemocnění diabetes mellitus II. typu jako přídatná terapie k dietě a tělesnému cvičení

- jako monoterapie, když je použití metforminu nevhodné z důvodu nesnášenlivosti.
- v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu.

Výsledky studií týkajících se kombinace léčivých přípravků, účinků na kontrolu glykemie, kardiovaskulární a renální příhody a studované populace, viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

Srdeční selhání

Přípravek Jardiance je indikován k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním.

Chronické onemocnění ledvin

Přípravek Jardiance je indikován k léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Diabetes mellitus II. typu

Doporučená počáteční dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně v monoterapii nebo v přídatné kombinační terapii s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a potřebují přísnější kontrolu glykemie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg (viz níže a bod 4.4).

Srdeční selhání

Doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně.

Chronické onemocnění ledvin

Doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně.

Všechny indikace

Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku derivátu sulfonylurey nebo inzulinu (viz body 4.5 a 4.8).

Pokud pacient dávku vynechá, má ji užít ihned, jakmile si vzpomene, nelze však užít dvojnásobnou dávku ve stejný den.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k omezeným zkušenostem se nedoporučuje zahajovat léčbu empagliflozinem u pacientů s hodnotou $\text{eGFR} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pro pacienty s hodnotou $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je denní dávka empagliflozinu 10 mg.

U pacientů s diabetem II. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykemie u pacientů s hodnotou $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ snižuje a u pacientů s hodnotou $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pravděpodobně mizí zcela. Pokud tedy hodnota eGFR klesne pod $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, má být v případě potřeby zváženo přidání další léčby s antihyperglykemickým účinkem (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Expozice empagliflozinu je zvýšená u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Terapeutická zkušenost u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je omezená, a proto se použití u této populace nedoporučuje (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky s ohledem na věk. U pacientů ve věku 75 let a starších je nutné brát v úvahu zvýšené riziko hypovolemie (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Doporučená počáteční dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie, může být dávka zvýšena na 25 mg jednou denně (viz body 5.1 a 5.2). U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost empagliflozinu při léčbě srdečního selhání nebo při léčbě chronického onemocnění ledvin u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez něj, je třeba je spolknout celé a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

Empagliflozin se nemá používat u pacientů s onemocněním diabetes mellitus I. typu (viz „Ketoacidóza“ v bodě 4.4).

Ketoacidóza

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus léčených inhibitory SGLT2, včetně empagliflozinu, byly hlášeny případy ketoacidózy, včetně život ohrožujících a fatálních případů. V řadě případů se tento stav projevoval atypicky s tím, že hladiny krevní glukózy byly jen mírně zvýšené, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt ketoacidózy pravděpodobnější při vyšších dávkách empagliflozinu. Případy ketoacidózy byly hlášeny i u pacientů bez onemocnění diabetes mellitus, přestože je její výskyt u těchto pacientů méně pravděpodobný.

Riziko ketoacidózy je nutno zvažovat v případech nespecifických symptomů, jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolest břicha, nadměrná žízeň, problémy s dýcháním, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě výskytu těchto symptomů je pacienty třeba bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřit na přítomnost ketoacidózy.

U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu empagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

U empagliflozinu byla pozorována déletrvající ketoacidóza a déletrvající glukosurie. Je možné, že ketoacidóza potrvá po vysazení empagliflozinu déle, než lze na základě plazmatického poločasu předpokládat (viz bod 5.2). Na déletrvajících obdobích ketoacidózy se mohou podílet faktory nezávislé na empagliflozinu, například deficeience inzulínu.

Mezi pacienty s vyšším rizikem ketoacidózy patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk (např. pacienti s diabetem II. typu s nízkým C-peptidem nebo s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou

k omezenému příjmu potravy či těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti s vyšší potřebou inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo pacienti konzumující nadměrné množství alkoholu. U těchto pacientů je inhibitory SGLT2 třeba používat s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor ketoacidózy, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila ketoacidóza, nedoporučuje.

Přípravek Jardiance se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Údaje z programu klinických hodnocení u pacientů s diabetem I. typu prokázaly u pacientů léčených empagliflozinem 10 mg a 25 mg v kombinaci s inzulínem v porovnání s placebem zvýšený výskyt ketoacidózy s frekvencí „časté“.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k omezeným zkušenostem se nedoporučuje zahajovat léčbu empagliflozinem u pacientů s hodnotou eGFR <20 ml/min/1,73 m².

Pro pacienty s hodnotou eGFR <60 ml/min/1,73 m² je denní dávka empagliflozinu 10 mg (viz bod 4.2).

Účinek empagliflozinu na snížení glykemie závisí na funkci ledvin, u pacientů s hodnotou eGFR <45 ml/min/1,73 m² se snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR <30 ml/min/1,73 m² pravděpodobně mizí zcela (viz body 4.2, 5.1 a 5.2).

Sledování funkce ledvin

Je doporučeno následující sledování funkce ledvin:

- Před zahájením léčby empagliflozinem a pravidelně v jejím průběhu, tj. alespoň jednou ročně (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- Před zahájením souběžné léčby jakýmkoli jiným léčivým přípravkem, který může negativně ovlivňovat funkci ledvin.

Riziko hypovolemie

Na základě mechanismu účinku inhibitorů SGLT2 může osmotická diuréza související s glukosurií vést k mírnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Proto je třeba opatrnosti u pacientů, u nichž by pokles krevního tlaku způsobený empagliflozinem mohl představovat riziko, jako u pacientů s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním, pacientů na antihypertenzní terapii s hypotenzí v anamnéze nebo pacientů ve věku 75 let a starších.

V případě stavů, které mohou vést ke ztrátě tekutin (např. onemocnění gastrointestinálního traktu) se u pacientů na empagliflozinu doporučuje pečlivé sledování objemu (např. fyzické vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do doby, než dojde k úpravě ztráty tekutin, je třeba zvážit přechodné přerušení léčby empagliflozinem.

Starší pacienti

Účinnost empagliflozinu na vylučování glukózy ledvinami je spojena s osmotickou diurézou, která by mohla ovlivnit stav hydratace. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. V porovnání s placebem mělo více těchto pacientů léčených empagliflozinem nežádoucí účinky související s hypovolemií (viz bod 4.8). Proto je nutné věnovat zvláštní pozornost příjmu tekutin v případě souběžného podávání léčivých přípravků, které mohou vést k hypovolemii (např. diuretika, inhibitory ACE).

Komplikované infekce močových cest

U pacientů léčených empagliflozinem byly hlášeny případy komplikovaných infekcí močových cest včetně pyelonefritidy a urosepsy (viz bod 4.8). U pacientů s komplikovanými infekcemi močových cest je třeba zvážit přechodné přerušení léčby empagliflozinem.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 včetně empagliflozinu byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitidě může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický débridement).

Amputace dolní končetiny

V dlouhodobých klinických studiích s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Podobně jako u všech pacientů s diabetem je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Porucha funkce jater

V klinických studiích byly u pacientů léčených empagliflozinem hlášeny případy poruchy funkce jater. Kauzální souvislost mezi empagliflozinem a poruchou funkce jater nebyla dosud potvrzena.

Zvýšený hematokrit

Při léčbě empagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8). Pacienty s výrazným zvýšením hematokritu je třeba sledovat a vyšetřit, zda se u nich nevyskytuje základní hematologické onemocnění.

Chronické onemocnění ledvin

Léčba empagliflozinem může být přínosnější pro pacienty s albuminurií.

Infiltrativní onemocnění nebo Takotsubova kardiomyopatie

Pacienti s infiltrativním onemocněním ani s Takotsubovou kardiomyopatií nebyli specificky zkoumáni. Proto nebyla účinnost u těchto pacientů stanovena.

Laboratorní vyšetření moči

Pacienti užívající přípravek Jardiance budou mít, vzhledem k jeho mechanismu účinku, pozitivní testy na přítomnost glukózy v moči.

Vliv na výsledky testu 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorování kontroly glykemie pomocí testu stanovujícího hladinu 1,5-AG se nedoporučuje, protože hodnoty 1,5-AG jsou při vyhodnocování kontroly glykemie u pacientů užívajících inhibitory SGLT2 nespolehlivé. K monitorování kontroly glykemie se doporučuje používat alternativní metody.

Laktóza

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylurey, mohou zvyšovat riziko hypoglykemie. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Účinky dalších léčivých přípravků na empagliflozin

Údaje získané *in vitro* naznačují, že primární cestou metabolismu empagliflozinu u lidí je glukuronidace uridin-5-difosfát glukuronosyltransferázami UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 a UGT2B7. Empagliflozin je substrátem lidských transportérů organických iontů OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, avšak nikoli OAT1 a OCT2. Empagliflozin je substrátem glykoproteinu P (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP).

Společné podávání empagliflozinu s probenecidem, inhibitorem enzymů UGT a OAT3 vedlo k 26% zvýšení maximální koncentrace empagliflozinu v plazmě ($C_{\max}$) a 53% zvětšení plochy pod křivkou koncentrace v čase (AUC). Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Vliv indukce UGT (např. indukce rifampicinem nebo fenytoinem) na empagliflozin nebyl studován. Z důvodu možného snížení účinnosti se souběžná léčba známými induktory enzymů ze skupiny UGT nedoporučuje. Pokud musí být současně podáván induktor enzymu ze skupiny UGT, je vhodné monitorování kontroly glykemie, aby se potvrdilo, že odpověď na přípravek Jardiance je odpovídající.

Studie interakce s gemfibrozilem, *in vitro* inhibitorem transportérů OAT3 a OATP1B1/1B3, prokázala, že po souběžném podání se $C_{\max}$ empagliflozinu zvýšila o 15 % a AUC se zvětšila o 59 %. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Inhibice transportérů OATP1B1/1B3 souběžným podáním rifampicinu vedla k 75% zvýšení $C_{\max}$ a 35% zvýšení AUC empagliflozinu. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Expozice empagliflozinu byla podobná při současném podávání verapamilu, inhibitoru P-gp, i bez něj, z čehož vyplývá, že inhibice P-gp nemá klinicky významný vliv na empagliflozin.

Studie interakcí naznačují, že farmakokinetika empagliflozinu nebyla ovlivněna současným podáváním metforminu, glimepiridu, pioglitazonu, sitagliptinu, linagliptinu, warfarinu, verapamilu, ramiprilu, simvastatinu, torasemidu a hydrochlorothiazidu.

Účinek empagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Empagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit. Po zahájení podávání a po změně dávky empagliflozinu se má koncentrace lithia v séru kontrolovat častěji. Doporučte pacienta k lékaři, který mu lithium předepisuje, aby u něj koncentraci lithia v séru monitoroval.

Dle *in vitro* studií empagliflozin neinhibuje, neinaktivuje ani neindukuje žádnou izoformu CYP450. Empagliflozin neinhibuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. Je tedy nepravděpodobné, že by docházelo k lékovým interakcím empagliflozinu a souběžně podávaných substrátů různými izoformami CYP450 či UGT.

Empagliflozin podaný v terapeutických dávkách neinhibuje P-gp. Dle *in vitro* studií je nepravděpodobné, že by empagliflozin vedl k interakcím s léčivými látkami, které jsou substráty P-gp. Společné podávání digoxinu, substrátu P-gp a empagliflozinu vedlo k 6% zvětšení AUC a 14% zvýšení C_{max} digoxinu. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

Empagliflozin v klinicky relevantních plazmatických koncentracích neinhibuje *in vitro* lidské transportéry organických iontů, jako jsou AOT3, OATP1B1 a OATP1B3, a z toho důvodu se nepovažuje za pravděpodobné, že by docházelo k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů.

Studie interakcí provedené u zdravých dobrovolníků naznačují, že empagliflozin neměl žádný klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku metforminu, glimepiridu, pioglitazonu, sitagliptinu, linagliptinu, simvastatinu, warfarinu, ramiprilu, digoxinu, diuretik a perorálních kontraceptiv.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje o podání empagliflozinu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly, že empagliflozin přechází v pozdních fázích gestace ve velmi malém množství přes placentu, avšak tyto studie nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na časný embryonální vývoj. Studie na zvířatech však prokázaly nežádoucí účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

K dispozici nejsou žádné údaje o vylučování empagliflozinu do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování empagliflozinu do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat.

Fertilita

S přípravkem Jardiance nebyly provedeny žádné studie účinků na plodnost u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jardiance má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby provedli opatření, která zabrání rozvoji hypoglykemie během řízení a obsluhy strojů, obzvláště je-li přípravek Jardiance používán v kombinaci s derivátem sulfonylurey a/nebo inzulinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Diabetes mellitus II. typu

Do klinických studií bezpečnosti empagliflozinu bylo zahrnuto celkem 15 582 pacientů s diabetem II. typu, z nichž 10 004 pacientů dostávalo empagliflozin buď samotný, nebo v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey, pioglitazonem, inhibitory DPP-4 nebo inzulinem.

Do 6 placebem kontrolovaných studií v délce 18 až 24 týdnů bylo zahrnuto 3 534 pacientů, ze kterých 1 183 bylo podáváno placebo a 2 351 empagliflozin. Celkový výskyt nežádoucích příhod u pacientů léčených empagliflozinem byl podobný jako u placeba. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykemie při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Srdeční selhání

Do studií EMPEROR byli zařazeni pacienti se srdečním selháním, a to buď se sníženou ejekční frakcí ($n=3\,726$), nebo se zachovanou ejekční frakcí ($n=5\,985$), léčených empagliflozinem v dávce 10 mg nebo placebem. Přibližně polovina pacientů měla diabetes mellitus II. typu. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve sdružených studiích EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved byla hypovolemie (empagliflozin 10 mg: 11,4 %, placebo: 9,7 %).

Chronické onemocnění ledvin

Do studie EMPA-KIDNEY byli zařazeni pacienti s chronickým onemocněním ledvin ($n = 6\,609$), jimž byl podáván empagliflozin v dávce 10 mg, nebo placebo. Přibližně 44 % pacientů mělo diabetes mellitus II. typu. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve studii EMPA-KIDNEY byla dna (empagliflozin: 7,0 %, placebo: 8,0 %) a akutní selhání ledvin (empagliflozin: 2,8 %, placebo: 3,5 %), které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo.

Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v následující tabulce (viz tabulka 1) byly hlášeny u pacientů užívajících empagliflozin v placebem kontrolovaných studiích a jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů a MedDRA preferovaných termínů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle absolutní četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Tabulka se seznamem nežádoucích účinků (MedDRA) z hlášených placebem kontrolovaných studií a ze zkušeností po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>		Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu ^a Infekce močových cest (včetně pyelonefritidy a urosepsy) ^a		Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)*	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem) ^a	Žízeň	Ketoacidóza*		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Zácpa			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Pruritus (generalizovaný) Vyrážka	Urtikárie Angioedém		
<i>Cévní poruchy</i>	Hypovolemie ^a				
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Časté močení ^a	Dysurie		Tubulointersti- ciální nefritida
<i>Výšetření</i>		Zvýšené sérové lipidy ^a	Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace ^a Zvýšený hematokrit ^a		

^adalší informace viz podbody v dalším textu

*viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

Četnost výskytu hypoglykemie závisela na vstupní terapii v příslušných studiích a byla podobná u empagliflozinu a placebo v monoterapii, jako přídatná léčba k metforminu, jako přídatná léčba k pioglitazonu s metforminem nebo bez metforminu, jako přídatná léčba k linagliptinu a metforminu a jako přídatná léčba ke standardní terapii a pro kombinaci empagliflozinu s metforminem u dříve neléčených pacientů v porovnání s pacienty léčenými empagliflozinem a metforminem jako samostatnými látkami. Zvýšená frekvence byla zaznamenána u přídatné léčby k metforminu a derivátům sulfonylurey (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), u přídatné léčby k bazálnímu inzulinu s metforminem, nebo bez metforminu a s derivátem sulfonylurey, nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % během úvodních 18 týdnů léčby, kdy nebylo možné upravit inzulin; empagliflozin 10 mg a 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % po dobu 78 týdnů hodnocení) a přídatné léčby k vícedenním dávkám inzulinu s metforminem nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % během počátečních 18 týdnů léčby, když inzulin nebylo možné upravit, empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % během 52týdenního klinického hodnocení).

Ve studiích u pacientů se srdečním selháním EMPEROR byla pozorována podobná frekvence hypoglykemie i při použití formou přídatné léčby k derivátu sulfonylurey nebo k inzulinu (empagliflozin 10 mg: 6,5 %, placebo: 6,7 %).

Významná hypoglykemie (příhody vyžadující léčbu)

Nebyl pozorován zvýšený výskyt významné hypoglykemie u empagliflozinu oproti placebu v monoterapii, jako přídatná léčba k metforminu, jako přídatná léčba k metforminu a derivátu sulfonylurey, jako přídatná léčba k pioglitazonu s metforminem nebo bez metforminu, přídatná léčba k linagliptinu a metforminu, jako přídatná léčba ke standardní terapii a pro kombinaci empagliflozinu s metforminem u dříve neléčených pacientů v porovnání s pacienty léčenými empagliflozinem a metforminem jako samostatnými látkami. Zvýšená frekvence byla zaznamenána u přídatné léčby k bazálnímu inzulínu s metforminem, nebo bez metforminu, a s derivátem sulfonylurey, nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % během úvodních 18 týdnů léčby, kdy nebylo možné upravit inzulín; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % po dobu 78 týdnů hodnocení) a přídatné léčby k vícedenním dávkám inzulínu s metforminem nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 0,5 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % během počátečních 18 týdnů léčby, když inzulín nebylo možné upravit; empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % během 52týdenního klinického hodnocení).

Ve studiích u pacientů se srdečním selháním EMPEROR byla závažná hypoglykemie u pacientů s onemocněním diabetes mellitus pozorována v podobné frekvenci u pacientů, jimž byla jako přídatná léčba k derivátům sulfonylurey nebo inzulínu podáván empagliflozin, i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (empagliflozin 10 mg: 2,2 %, placebo: 1,9 %).

Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu

Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu byly hlášeny častěji u pacientů léčených empagliflozinem (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %) než u placeba (1,0 %). Tyto infekce byly hlášeny častěji u žen léčených empagliflozinem než placebem, přičemž rozdíl v četnosti výskytu byl méně zřetelný u mužů. Infekce genitálu byly mírné až středně závažné intenzity.

Ve studiích u pacientů se srdečním selháním EMPEROR byla frekvence těchto infekcí při léčbě empagliflozinem v porovnání s placebem zesílená u pacientů s onemocněním diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 2,3 %, placebo: 0,8 %) než u pacientů bez onemocnění diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 1,7 %, placebo: 0,7 %).

Současné s infekcemi genitálu byly hlášeny případy fimózy/získané fimózy. V určitých situacích bylo nutné provést cirkumcizi.

Časté močení

Časté močení (zahrnuje předdefinované termíny polakisurie, polyurie a nykturie) bylo pozorováno častěji u pacientů léčených empagliflozinem (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) než u placeba (1,4 %). Časté močení bylo mírné až středně závažné intenzity. Frekvence hlášení nykturie byla podobná u placeba a empagliflozinu (<1 %).

Ve studiích u pacientů se srdečním selháním EMPEROR bylo častější močení pozorováno v podobné frekvenci u pacientů léčených empagliflozinem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (empagliflozin 10 mg: 0,9 %, placebo 0,5 %).

Infekce močových cest

Celková frekvence infekcí močových cest hlášených jako nežádoucí příhoda byla podobná u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 25 mg a placebem (7,0 % a 7,2 %) a vyšší u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 10 mg (8,8 %). Jak u placeba, tak u pacientů léčených empagliflozinem byla infekce močových cest hlášena častěji u pacientů s chronickými nebo opakujícími se infekcemi močových cest. Intenzita (mírná, středně těžká, těžká) infekce močových cest byla podobná u pacientů léčených empagliflozinem a pacientů na placebu. Infekce močových cest byla hlášena častěji u žen léčených empagliflozinem než placebem; u mužů rozdíl nebyl.

Hypovolemie

Celková frekvence hypovolemie (zahrnuje předdefinované termíny snížení krevního tlaku (ambulantní), snížení systolického krevního tlaku, dehydratace, hypotenze, hypovolemie, ortostatická

hypotenze a synkopa) byla podobná u pacientů léčených empagliflozinem (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) a placebem (0,3 %). Frekvence hypovolemických příhod byla častější u pacientů ve věku 75 let a starších léčených empagliflozinem v dávce 10 mg (2,3 %) a empagliflozinem v dávce 25 mg (4,3 %) než u placeba (2,1 %).

Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace

Podíl pacientů se zvýšenou hladinou kreatininu v krvi a sníženou glomerulární filtrací byl podobný u empagliflozinu a placeba (zvýšená hladina kreatininu v krvi: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; snížená glomerulární filtrace: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Počáteční zvýšení hladiny kreatininu a počáteční snížení odhadované glomerulární filtrace u pacientů léčených empagliflozinem byla obecně přechodná v průběhu trvalé léčby nebo reverzibilní po vysazení léčiva v rámci léčby.

Ve studii EMPA-REG OUTCOME docházelo u pacientů léčených empagliflozinem konzistentně k počátečnímu poklesu hodnoty eGFR (průměr: 3 ml/min/1,73 m²). Následně v průběhu pokračování léčby pak zůstávala hodnota eGFR zachována. Po přerušení léčby se průměrná eGFR vrátila k výchozí hodnotě, což naznačuje, že v těchto změnách funkce ledvin mohou hrát určitou roli akutní hemodynamické změny. Tento jev je pozorován také ve studiích EMPEROR (srdeční selhání) a ve studii EMPA-KIDNEY.

Zvýšené lipidy v séru

Průměrné procentuální zvýšení hodnot oproti výchozímu stavu bylo u empagliflozinu 10 mg a 25 mg ve srovnání s placebem následující: u celkového cholesterolu 4,9 % a 5,7 % vs. 3,5 %, u HDL-cholesterolu 3,3 % a 3,6 % vs. 0,4 %, u LDL-cholesterolu 9,5 % a 10,0 % vs. 7,5 %, u triglyceridů 9,2 % a 9,9 % vs. 10,5 %.

Zvýšený hematokrit

Průměrná procentuální změna hematokritu oproti výchozímu stavu byla 3,4 % a 3,6 % u empagliflozinu 10 mg a 25 mg v porovnání s 0,1 % u placeba. Ve studii EMPA-REG Outcome se hodnoty hematokritu po 30denním období následného sledování po ukončení léčby vrátily k výchozím hodnotám.

Pediatrická populace

V klinickém hodnocení DINAMO bylo léčeno 157 dětí ve věku 10 let a starších s onemocněním diabetes mellitus II. typu, z nichž 52 pacientů dostávalo empagliflozin, 52 linagliptin a 53 placebo (viz bod 5.1).

Během fáze kontrolované placebem byla nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva hypoglykemie s vyšší celkovou četností u pacientů v kombinované skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem (kombinovaná hodnota u empagliflozinu 10 mg a 25 mg činila 23,1 %, u placeba 9,4 %). Žádná z těchto příhod nebyla závažná ani nevyžadovala léčbu.

Celkově byl bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

V kontrolovaných klinických studiích jednorázových dávek až 800 mg empagliflozinu podávaných zdravým dobrovolníkům a opakované podávání až 100 mg empagliflozinu podávaných pacientům s diabetem II. typu neprokázaly žádnou toxicitu. Empagliflozin zvyšoval vylučování glukózy močí, což vedlo ke zvýšení objemu moči. Zjištěné zvýšení objemu moči nezáviselo na dávce a není klinicky významné. Nejsou žádné zkušenosti s dávkami nad 800 mg podávanými lidem.

Terapie

V případě předávkování je třeba zahájit léčbu odpovídající klinickému stavu pacienta. Odstranění empagliflozinu pomocí hemodialýzy nebylo zkoumáno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, inhibitory sodíko-glukosového kotransportéru 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK03

Mechanismus účinku

Empagliflozin je reverzibilní, vysoce potentní (IC_{50} 1,3 nmol) a selektivní kompetitivní inhibitor sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2). Empagliflozin neinhibuje ostatní glukózové transportéry pro přenos glukózy do periferní tkáně a je 5 000krát selektivnější k SGLT2 než SGLT1, což je hlavní transportér zodpovědný za absorpci glukózy ve střevech. SGLT2 je silně exprimovaný v ledvinách, přičemž exprese v jiných tkáních chybí nebo je velmi nízká. Je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do cirkulace. U pacientů s diabetem II. typu a hyperglykemií je filtrováno a reabsorbováno větší množství glukózy.

Empagliflozin zlepšuje kontrolu glykemie u pacientů s diabetem II. typu snížením reabsorpce glukózy v ledvinách. Množství glukózy odstraněné ledvinami tímto glukuretickým mechanismem závisí na koncentraci glukózy v krvi a GFR. Inhibice SGLT2 u pacientů s diabetem II. typu a hyperglykemií vede k nadměrnému vylučování glukózy do moči. Zahájení léčby empagliflozinem navíc zvyšuje vylučování sodíku, což vede k osmotické diuréze a snížení intravaskulárního objemu.

U pacientů s diabetem II. typu došlo okamžitě po podání první dávky empagliflozinu ke zvýšení vylučování glukózy, které trvalo po celý 24hodinový dávkovací interval. Zvýšení vylučování glukózy přetrvávalo na konci 4týdenního léčebného cyklu, přičemž průměrná hodnota byla 78 g/den. Zvýšené vylučování glukózy do moči vedlo u pacientů s diabetem II. typu k okamžitému snížení plazmatických hladin glukózy.

Empagliflozin zlepšuje plazmatické hladiny glukózy jak na lačno tak postprandiálně.

Mechanismus účinku empagliflozinu je nezávislý na funkci beta buněk a inzulinové dráze, což přispívá k nízkému riziku hypoglykemie. Bylo zjištěno zlepšení zástupných markerů funkce beta buněk, včetně Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β). Vylučování glukózy do moči navíc vyvolává ztrátu kalorií spojenou s úbytkem tělesného tuku a úbytkem tělesné hmotnosti. Glukosurie pozorovaná při podání empagliflozinu je spojena s diurézou, která může přispívat k přetrvávajícímu a mírnému snížení krevního tlaku.

Empagliflozin také snižuje reabsorpci sodíku a zvyšuje přesun sodíku do distálního tubulu. To může mít vliv na několik fyziologických funkcí, mimo jiné na zvýšení tubuloglomerulární zpětné vazby a snížení intraglomerulárního tlaku, snížení srdečního předtížení i dotížení, snížení aktivity sympatiku a snížení napětí stěny levé komory prokázané nižšími hodnotami NT-proBNP, což může mít příznivé

účinky na remodelaci myokardu, plicí tlaky a diastolickou funkci a také na zachování struktury a funkce ledvin. Také další účinky, např. zvýšení hematokritu a snížení tělesné hmotnosti a krevního tlaku, mohou rovněž přispívat k příznivým účinkům na srdce a ledviny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Diabetes mellitus II. typu

Jak zlepšení kontroly glykemie, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality tvoří nedílnou součást léčby diabetu II. typu.

Glykemická účinnost a kardiovaskulární parametry byly hodnoceny ve 12 dvojitě zaslepených placebem a aktivní substancí kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo léčeno celkem 14 663 pacientů s diabetem II. typu, přičemž 9 295 pacientům byl podáván empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 pacientů; empagliflozin 25 mg: 5 130 pacientů). V pěti studiích byla doba léčby 24 týdnů; pokračovací fáze těchto a dalších studií vedly k expozici pacientů empagliflozinu po dobu až 102 týdnů.

Léčba empagliflozinem jako monoterapií a v kombinaci s metforminem, pioglitazonem, derivátem sulfonylurey, DPP-4 inhibitory a inzulinem vede ke klinicky relevantnímu zlepšení HbA1c, plazmatických hladin glukózy na lačno (FPG), tělesné hmotnosti a systolického a diastolického krevního tlaku. Po podání empagliflozinu v dávce 25 mg došlo u vyššího podílu pacientů k dosažení cílových hodnot HbA1c pod 7 % a u nižšího počtu pacientů bylo nutné použít záchrannou terapii glykemie než po podání empagliflozinu v dávce 10 mg a placeba. Vyšší výchozí HbA1c byl spojen s výraznějším poklesem HbA1c. Empagliflozin jako přídavná léčba ke standardní terapii snižoval kardiovaskulární mortalitu u pacientů s diabetem II. typu s kardiovaskulárním onemocněním.

Monoterapie

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu v monoterapii byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem a aktivní substancí kontrolované studii v délce 24 týdnů u dosud neléčených pacientů. Léčba empagliflozinem vedla ke statisticky významnému ($p < 0,0001$) snížení HbA1c oproti placebu (tabulka 2) a klinicky významnému snížení FPG.

V předem definované analýze pacientů ($N=201$) s výchozí HbA1c $\geq 8,5$ % vedla léčba k poklesu HbA1c oproti výchozí hodnotě o -1,44 % u empagliflozinu 10 mg, o -1,43 % u empagliflozinu 25 mg, o -1,04 % u sitagliptinu a k nárůstu o 0,01 % u placeba.

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované pokračovací fázi této studie přetrvávalo snížení HbA1c, tělesné hmotnosti a krevního tlaku až 76 týdnů.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti z 24týdenní placebem kontrolované studie s empagliflozinem v monoterapii^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
n	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Výchozí hodnoty (průměr)	7,91	7,87	7,86	7,85
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
n	208	204	202	200
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
n	228	224	224	223
Tělesná hmotnost (kg)				
Výchozí hodnoty (průměr)	78,23	78,35	77,80	79,31
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
n	228	224	224	223
TKs (mmHg)⁴				
Výchozí hodnoty (průměr)	130,4	133,0	129,9	132,5
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Analýza celého souboru (FAS) za použití metody extrapolace posledních získaných údajů (LOCF) před použitím záchranné terapie glykemií.

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

³ 95% CI

⁴ LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

*hodnota p <0,0001

Kombinační terapie

Empagliflozin jako přídavná terapie k metforminu, derivátu sulfonylurey, pioglitazonu

Podání empagliflozinu jako přídavné léčby k metforminu, metforminu a derivátu sulfonylurey nebo pioglitazonu s nebo bez metforminu vedlo ke statisticky významnému (p<0,0001) snížení HbA1c a tělesné hmotnosti oproti placebo (tabulka 3). Dále vedlo v porovnání s placebem ke klinicky významnému snížení FPG, systolického a diastolického krevního tlaku.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované pokračovací fázi těchto studií přetrvávalo snížení HbA1c, tělesné hmotnosti a krevního tlaku až 76 týdnů.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti z 24týdenních placebem kontrolovaných studií^a

Přídavná léčba k metforminu			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
n	207	217	213
HbA1c (%)			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,90	7,94	7,86
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
n	184	199	191
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²	12,5	37,7	38,7
n	207	217	213
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnoty (průměr)	79,73	81,59	82,21
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
n	207	217	213
TKs (mmHg)²			
Výchozí hodnoty (průměr)	128,6	129,6	130,0
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Rozdíl oproti placebu ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Přídavná léčba k metforminu a derivátu sulfonylurey			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
n	225	225	216
HbA1c (%)			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,15	8,07	8,10
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
n	216	209	202
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²	9,3	26,3	32,2
n	225	225	216
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnoty (průměr)	76,23	77,08	77,50
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
n	225	225	216
TKs (mmHg)²			
Výchozí hodnoty (průměr)	128,8	128,7	129,3
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-1,4	-4,1	-3,5

Rozdíl oproti placebo ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Přídavná léčba k pioglitazonu +/- metforminu			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
n	165	165	168
HbA1c (%)			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,16	8,07	8,06
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
n	155	151	160
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²	7,7	24	30
n	165	165	168
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnoty (průměr)	78,1	77,97	78,93
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,34	-1,62	-1,47
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
n	165	165	168
TKs (mmHg)³			
Výchozí hodnoty (průměr)	125,7	126,5	126
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,7	-3,1	-4,0
Rozdíl oproti placebo ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Analýza celého souboru (FAS) za použití metody extrapolace posledních získaných údajů (LOCF) před použitím záchranné terapie glykemie.

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

³ LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

* hodnota p <0,0001

V kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů

Ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti empagliflozinu u dříve neléčených pacientů byla provedena studie s faktoriálním uspořádáním v délce 24 týdnů. Léčba empagliflozinem v kombinaci s metforminem (5 mg a 500 mg; 5 mg a 1 000 mg; 12,5 mg a 500 mg a 12,5 mg a 1 000 mg podávaných dvakrát denně) poskytla statisticky významná zlepšení HbA1c (tabulka 4) a vedla k výraznějším snížením FPG (v porovnání s jednotlivými látkami) a tělesné hmotnosti (v porovnání s metforminem).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve 24. týdnu srovnávající empagliflozin v kombinaci s metforminem s jednotlivými látkami^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Bez met	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Bez met	1 000 mg	2 000 mg
n	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Výchozí hodnoty (průměr)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Srovnání s 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)			
Srovnání s 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 Průměr upravený podle výchozí hodnoty

^a Analýzy byly provedeny na celé populaci studie (full analysis set, FAS) za použití sledovaných případů (observed cases, OC)

^b V případě kombinace s metforminem byl podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

^c Podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

* $p \leq 0,0062$ pro HbA1c

Empagliflozin u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a linagliptinem

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a linagliptinem 5 mg vedla léčba empagliflozinem 10 mg i 25 mg ke statisticky významnému ($p < 0,0001$) snížení HbA1c a tělesné hmotnosti v porovnání s placebem (tabulka 5). Navíc empagliflozin způsobil v porovnání s placebem klinicky významná snížení FPG, systolického a diastolického krevního tlaku.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve 24týdenní, placebem kontrolované studii u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a linagliptinem 5 mg

Přídavná léčba k metforminu a linagliptinu 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
n	106	109	110
HbA1c (%)³			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,96	7,97	7,97
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,14	-0,65	-0,56
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
n	100	100	107
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²	17,0	37,0	32,7
n	106	109	110
Tělesná hmotnost (kg)³			
Výchozí hodnoty (průměr)	82,3	88,4	84,4
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
n	106	109	110
TKs (mmHg)⁴			
Výchozí hodnoty (průměr)	130,1	130,4	131,0
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Upravený průměr pro výchozí hodnotu

² Nehodnoceno z hlediska statistické významnosti, není součástí sekvenčního testování pro sekundární cílové parametry

³ Model MMRM na FAS (OC) zahrnoval výchozí HbA1c, výchozí eGFR (MDRD), zeměpisnou oblast, návštěvu, léčbu a interakci léčba dle návštěvy. V případě hmotnosti byla zahrnuta hmotnost ve výchozím stavu.

⁴ Model MMRM zahrnoval výchozí TKs a výchozí HbA1c jako lineární kovariátu(y) a výchozí eGFR, zeměpisnou oblast, léčbu, návštěvu a interakci léčba dle návštěvy jakožto pevně dané účinky.

⁵ Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem dostávali placebo plus linagliptin 5 mg s příslušnou dávkou metforminu

⁶ Pacienti randomizovaní do skupin s empagliflozinem 10 mg nebo 25 mg dostávali empagliflozin 10 mg nebo 25 mg a linagliptin 5 mg společně s příslušnou dávkou metforminu

* Hodnota p <0,0001

V předem specifikované podskupině pacientů s výchozí hodnotou HbA1c vyšší nebo rovnou 8,5 % došlo po 24 týdnech léčby empagliflozinem 10 mg nebo 25 mg ke snížení hodnoty HbA1c vůči výchozímu stavu o -1,3 % (p<0,0001) v porovnání s placebem.

24měsíční data o empagliflozinu jako přídavné léčbě k metforminu ve srovnání s glimepiridem

Ve studii porovnávající účinnost a bezpečnost empagliflozinu 25 mg s glimepiridem (až 4 mg denně) u pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie při monoterapii metforminem, vedla léčba empagliflozinem dávkovaným jednou denně k významnějšímu snížení HbA1c (tabulka 6) a klinicky významnému snížení FPG než při léčbě glimepiridem. Podávání empagliflozinu denně vedlo v porovnání s glimepiridem ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti, systolického a diastolického krevního tlaku a statisticky významnému snížení podílu pacientů s hypoglykemickými příhodami (2,5 % u empagliflozinu, 24,2 % u glimepiridu, p<0,0001).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti po 104 týdnech ve studii s aktivní kontrolou porovnávající empagliflozin a glimepirid jako přídavnou léčbu k metforminu^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
n	765	780
HbA1c (%)		
Výchozí hodnoty (průměr)	7,92	7,92
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,66	-0,55
Rozdíl oproti glimepiridu ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
n	690	715
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²	33,6	30,9
n	765	780
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnoty (průměr)	82,52	83,03
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-3,12	1,34
Rozdíl oproti glimepiridu ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
n	765	780
TKs (mmHg)²		
Výchozí hodnoty (průměr)	133,4	133,5
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-3,1	2,5
Rozdíl oproti glimepiridu ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Analýza celého souboru (FAS) za použití metody extrapolace posledních získaných údajů (LOCF) před použitím záchranné terapie glykemie.

^b Až 4 mg glimepiridu

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

* hodnota p <0,0001 pro non-inferioritu a hodnota p = 0,0153 pro superioritu

** hodnota p <0,0001

Přídavná léčba k terapii inzulinem

Empagliflozin jako přídavná terapie k opakovaným denním dávkám inzulinu

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu jako přídavné terapie k opakovaným denním dávkám inzulinu s nebo bez současné léčby metforminem byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 52 týdnů. Během úvodních 18 týdnů a posledních 12 týdnů byla podávána neměnná dávka inzulinu, která byla ale přizpůsobena tak, aby během 19.- 40. týdne poskytla pre-prandiální hladiny glukózy <100 mg/dl [5,5 mmol/l], a postprandiální hladiny glukózy <140 mg/dl [7,8 mmol/l]. V 18. týdnu vedlo podávání empagliflozinu ke statisticky významnému zlepšení HbA1c oproti placebo (tabulka 7).

V 52. týdnu vedla léčba empagliflozinem ke statisticky významnému snížení HbA1c a snížení dávek inzulinu v porovnání s placebem a ke snížení FPG a tělesné hmotnosti.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti v 18. a 52. týdnu v placebem kontrolované studii empagliflozinu jako přídatné léčby k inzulinu ve více denních dávkách s metforminem nebo bez metforminu

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
n	188	186	189
HbA1c (%) v 18. Týdnu			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,33	8,39	8,29
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
n	115	119	118
HbA1c (%) v 52. týdnu²			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,25	8,40	8,37
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
n	113	118	118
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 % v 52. týdnu			
	26,5	39,8	45,8
n	115	118	117
Dávka inzulinu (IU/den) v 52. týdnu²			
Výchozí hodnoty (průměr)	89,94	88,57	90,38
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	10,16	1,33	-1,06
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
n	115	119	118
Tělesná hmotnost (kg) v 52. týdnu²			
Výchozí hodnoty (průměr)	96,34	96,47	95,37
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,44	-1,95	-2,04
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Týden 19-40: dávka inzulinu přizpůsobena dle principu treat-to-target, aby bylo dosaženo předdefinovaných cílových hladin glukózy (pre-prandiální <100 mg/dl (5,5 mmol/l), post-prandiální <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* hodnota p <0,0001

** hodnota p = 0,0003

*** hodnota p = 0,0005

hodnota p = 0,0040

Empagliflozin jako přídatná léčba k léčbě bazálním inzulinem

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu jako přídatné léčby k léčbě bazálním inzulinem s nebo bez metforminu a/nebo derivátu sulfonylurey byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 78 týdnů. Během úvodních 18 týdnů byla podávána neměnná dávka

inzulinu, která byla ale přizpůsobena tak, aby během následujících 60 týdnů bylo dosaženo FPG <110 mg/dl.

V 18. týdnu vedlo podávání empagliflozinu ke statisticky významnému zlepšení HbA1c (tabulka 8).

V 78. týdnu vedla léčba empagliflozinem v porovnání s placebem ke statisticky významnému poklesu HbA1c a nižší dávce inzulinu. Léčba empagliflozinem navíc vedla ke snížení FPG, tělesné hmotnosti a krevního tlaku.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti v 18. a 78. týdnu v placebem kontrolované studii empagliflozinu jako přídavné léčby k bazálnímu inzulinu s metforminem nebo bez metforminu nebo s derivátem sulfonylurey^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
n	125	132	117
HbA1c (%) v 18. týdnu			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,10	8,26	8,34
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
n	112	127	110
HbA1c (%) v 78. týdnu			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,09	8,27	8,29
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
n	112	127	110
Dávka bazálního inzulinu (IU/den) v 78. týdnu			
Výchozí hodnoty (průměr)	47,84	45,13	48,43
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	5,45	-1,21	-0,47
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

^a Analýza celého souboru (FAS) - pacienti, kteří dokončili sledování, za použití metody extrapolace posledních získaných údajů (LOCF) před použitím záchranné terapie glykemie.

¹ průměr upravený podle výchozí hodnoty

* hodnota p <0,0001

** hodnota p <0,025

Pacienti s poruchou funkce ledvin, údaje po 52 týdnech placebem kontrolované studie

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu jako přídavné léčby k jiným antidiabetikům u pacientů s poruchou funkce ledvin byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 52 týdnů. Léčba empagliflozinem vedla ve 24. týdnu ke statisticky významnému snížení HbA1c (tabulka 9) a klinicky významnému zlepšení FPG v porovnání s placebem. Zlepšení HbA1c, tělesné hmotnosti a krevního tlaku přetrvávalo až 52 týdnů.

Tabulka 9: Výsledky ve 24. týdnu v placebem kontrolované studii empagliflozinu u pacientů s diabetem II. typu a poruchou funkce ledvin^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 až <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥30 až <60 ml/min/1,73 m ²	
n	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Výchozí hodnoty (průměr)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Rozdíl oproti placebo 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
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
n	95	98	97	187	187
Tělesná hmotnost (kg)²					
Výchozí hodnoty (průměr)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Rozdíl oproti placebo 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
TKs (mmHg)²					
Výchozí hodnoty (průměr)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Rozdíl oproti placebo ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a Analýza celého souboru (FAS) za použití metody extrapolace posledních získaných údajů (LOCF) před použitím záchranné terapie glykemie.

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

* p<0,0001

Kardiovaskulární parametry

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPA-REG OUTCOME porovnávala sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg s placebem jakožto přídatné léčby ke standardní terapii u pacientů s diabetem II. typu a kardiovaskulárním onemocněním. Celkem bylo léčeno 7 020 pacientů (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo 2 333), kteří byli sledováni po dobu 3,1 roku (medián). Průměrný věk byl 63 let, průměrný HbA1c byl 8,1 % a 71,5 % byli muži. Při zařazení do studie bylo 74 % pacientů léčeno metforminem, 48 % inzulínem a 43 % deriváty sulfonylurey. Přibližně polovina pacientů (52,2 %) měla eGFR 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m² a 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m².

Ve 12. týdnu bylo pozorováno upravené průměrné (SE) zlepšení HbA1c při porovnání s výchozím stavem 0,11 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,65 % (0,02) a 0,71 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 a 25 mg. Po prvních 12 týdnech se kontrola glykemie optimalizovala nezávisle na hodnocené léčbě. Proto se účinek zeslabil v 94. týdnu s upraveným průměrným (SE) zlepšením

HbA1c 0,08 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,50 % (0,02) a 0,55 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 mg a 25 mg.

Byla prokázána superiorita empagliflozinu oproti placebu z hlediska prevence primárního kombinovaného cílového parametru, což bylo kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda. Tento léčebný účinek byl dán významným snížením kardiovaskulárního úmrtí, přičemž změny nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody nebyly významně ovlivněny. Snížení kardiovaskulárního úmrtí bylo srovnatelné u empagliflozinu 10 mg a 25 mg (obrázek 1) a bylo potvrzeno zlepšeným celkovým přežitím (Tabulka 10). Účinek empagliflozinu na primární kombinovaný cílový parametr KV úmrtí, nefatálního IM či nefatální cévní mozkové příhody byl ve studii EMPA-REG OUTCOME do značné míry nezávislý na kontrole glykemie či na renální funkci (eGFR) a celkově konzistentní napříč kategoriemi eGFR směrem dolů až k hodnotě eGFR 30 ml/min/1,73 m².

Účinnost v prevenci kardiovaskulární mortality nebyla přesvědčivě zjištěna u pacientů, kteří užívali empagliflozin souběžně s inhibitory DPP-4 ani u Afroameričanů, protože zastoupení těchto skupin ve studii EMPA-REG OUTCOME bylo omezené.

Tabulka 10: Léčebný účinek u primárního složeného cílového parametru, jeho složky a mortalita^a

	Placebo	Empagliflozin^b
n	2 333	4 687
Doba do první příhody kardiovaskulárního (KV) úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody n (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Poměr rizik vůči placebu (95,02 % CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
Hodnota p pro superioritu		0,0382
KV úmrtí n (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
Hodnota p		<0,0001
Nefatální IM n (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
Hodnota p		0,2189
Nefatální cévní mozková příhoda n (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
Hodnota p		0,1638
Celková mortalita n (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
Hodnota p		<0,0001
Mortalita nezpůsobená KV n (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

KV = kardiovaskulární, IM = infarkt myokardu

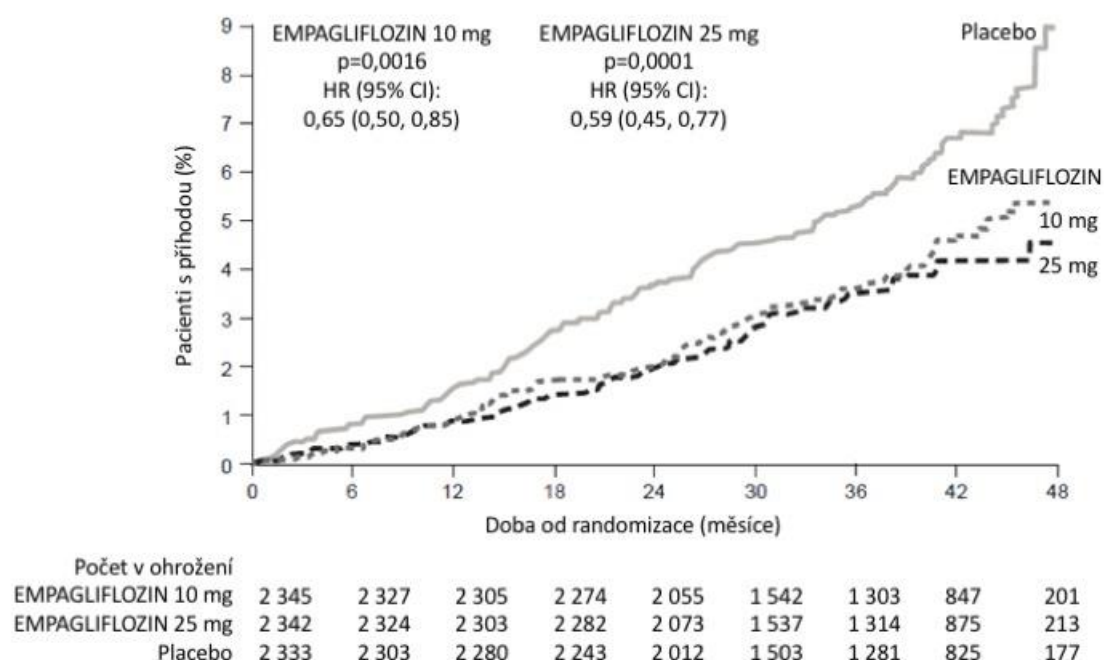
^a Léčený soubor (TS), tj. pacienti, kterým byla podána nejméně jedna dávka hodnoceného přípravku

^b Sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg

*Protože byly údaje z klinického hodnocení zahrnuty do dílčí analýzy, byl použit oboustranný interval spolehlivosti 95,02 %, který odpovídá hodnotě p menší než 0,0498 pro významnost.

Obrázek 1 Doba do výskytu kardiovaskulárního úmrtí ve studii EMPA-REG OUTCOME

Individuální dávky empagliflozinu vůči placebo



Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci

Ve studii EMPA-REG OUTCOME snižoval empagliflozin v porovnání s placebem riziko srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95 % CI 0,50; 0,85).

Nefropatie

Ve studii EMPA-REG OUTCOME byla hodnota HR pro dobu do první příhody nefropatie 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) u empagliflozinu (12,7 %) vs. placebo (18,8 %).

Empagliflozin dále vykazoval vyšší (HR 1,82; 95 % CI 1,40; 2,37) výskyt trvalé normo- nebo mikroalbuminurie (49,7 %) u pacientů s výchozí makroalbuminurií v porovnání s placebem (28,8 %).

Plazmatické hladiny glukózy na lačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích vedla léčba empagliflozinem podávaným v monoterapii nebo jako přídatná léčba k metforminu, pioglitazonu nebo metforminu a derivátu sulfonyleurey, k průměrné změně oproti výchozím hodnotám FPG -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] u empagliflozinu 10 mg a -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] u empagliflozinu 25 mg v porovnání s placebem (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Tento účinek byl zjištěn po 24 týdnech a přetrvával po dobu 76 týdnů.

Hladiny glukózy 2 hodiny postprandiálně

Přidavná léčba empagliflozinem k metforminu nebo metforminu s derivátem sulfonyleurey vedla ke klinicky významnému snížení hladin glukózy 2 hodiny postprandiálně (toleranční test) ve 24. týdnů (přidavná léčba k metforminu: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, přidavná léčba k metforminu a derivátu sulfonyleurey: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pacienti s vysokým výchozím HbA1c >10 %

V předem specifikované sdružené analýze 3 studií fáze 3 vedla otevřená léčba empagliflozinem v dávce 25 mg u pacientů se závažnou hyperglykemií (n=184, průměrné výchozí HbA1c 11,15 %) v klinicky významné snížení HbA1c oproti výchozím hodnotám o 3,27 % ve 24. týdnů; v těchto studiích nebylo rameno s placebem ani empagliflozinem 10 mg.

Tělesná hmotnost

V předem specifikované sdružené analýze 4 placebem kontrolovaných studií vedla léčba empagliflozinem ke snížení tělesné hmotnosti (-0,24 kg u placeba, -2,04 kg u empagliflozinu 10 mg a -2,26 kg u empagliflozinu 25 mg) ve 24. týdnu a přetrvávala až do 52. týdne (-0,16 kg u placeba, -1,96 kg u empagliflozinu 10 mg a -2,25 kg u empagliflozinu 25 mg).

Krevní tlak

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 12 týdnů u pacientů s diabetem II. typu a vysokým krevním tlakem, užívajících jiné antidiabetikum a až 2 antihypertenziva. Léčba empagliflozinem podávaným jednou denně vedla ke statisticky významnému zlepšení HbA1c a 24hodinového průměrného systolického a diastolického krevního tlaku stanoveného ambulantním monitorováním krevního tlaku (tabulka 11). Léčba empagliflozinem vedla ke snížení TKs a TKd vsedě.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve 12. týdnu placebem kontrolované studie s empagliflozinem u pacientů s diabetem II. typu a nedostatečně zvládnutým krevním tlakem^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
n	271	276	276
HbA1c (%) ve 12. týdnu¹			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,90	7,87	7,92
Změna oproti výchozím hodnotám ²	0,03	-0,59	-0,62
Rozdíl oproti placebu ² (95% CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24hodinový TKs ve 12. týdnu³			
Výchozí hodnoty (průměr)	131,72	131,34	131,18
Změna oproti výchozím hodnotám ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Rozdíl oproti placebu ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24hodinový TKd ve 12. týdnu³			
Výchozí hodnoty (průměr)	75,16	75,13	74,64
Změna oproti výchozím hodnotám ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Rozdíl oproti placebu ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Analýza celého souboru (FAS)

¹ LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie byly cenzurovány

² Průměr upravený dle výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

³ LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie nebo po změně antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

⁴ Průměr upravený dle výchozího TKs, výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

⁵ Průměr upravený dle výchozího TKd, výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

* hodnota p <0,0001

** hodnota p <0,001

V předem specifikované sdružené analýze 4 placebem kontrolovaných studií vedla léčba empagliflozinem ke snížení systolického krevního tlaku (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) v porovnání s placebem (-0,5 mmHg) a diastolického krevního

tlaku (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) v porovnání s placebem (-0,5 mmHg) ve 24. týdnu, které přetrvávalo až do 52. týdne.

Srdeční selhání

Empagliflozin u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí

U 3 730 pacientů s chronickým srdečním selháním (stupeň II-IV dle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) a sníženou ejekční frakcí (LVEF ≤ 40 %) byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (EMPEROR-Reduced) k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti empagliflozinu v dávce 10 mg jednou denně jako přídatné léčby ke standardní léčbě srdečního selhání. Primárním cílovým parametrem byla doba do potvrzené první příhody kardiovaskulárního úmrtí (KV) nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HHF). Do konfirmačního testování byl zahrnut výskyt potvrzené HHF (první a recidivy) a sklon změny eGFR (CKD-EPI)_{cr} od výchozího stavu. Léčba srdečního selhání ve výchozím stavu zahrnovala inhibitory ACE/blokátory receptoru angiotenzinu/inhibitor receptoru angiotenzinu-neprilysinu (88,3 %), beta blokátory (94,7 %), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (71,3 %) a diuretika (95,0 %).

Celkem 1 863 pacientů bylo randomizováno k empagliflozinu 10 mg (k placebu 1 867 pacientů) a medián doby sledování byl 15,7 měsíce. Hodnocená populace sestávala ze 76,1 % mužů a 23,9 % žen s průměrným věkem 66,8 let (rozmezí: 25-94 let), 26,8 % bylo ve věku 75 let a vyšším. Z hodnocené populace byli 70,5 % běloši, 18,0 % Asiaté a 6,9 % černoši/Afroameričané. Při randomizaci bylo 75,1 % pacientů ve třídě NYHA II, 24,4 % ve třídě III a 0,5 % ve třídě IV. Průměrná LVEF byla 27,5 %. Ve výchozím stavu byla průměrná hodnota eGFR 62,0 ml/min/1,73 m² a medián poměru albuminu ke kreatininu v moči (UACR) byl 22 mg/g. Hodnota eGFR byla u přibližně poloviny pacientů (51,7 %) ≥ 60 ml/min/1,73 m², u 24,1 % pacientů 45 až < 60 ml/min/1,73 m², u 18,6 % pacientů 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a u 5,3 % pacientů 20 až < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin byl v porovnání s placebem účinnější při snižování rizika primárního složeného cílového parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dále empagliflozin významně snižoval riziko výskytu HHF (první příhody i recidivy) i míru poklesu eGFR (tabulka 12, obrázek 2).

Tabulka 12: Účinek léčby na primární složený cílový parametr, jeho složky a dva hlavní sekundární cílové parametry zahrnuté do předem specifikovaného konfirmačního testování

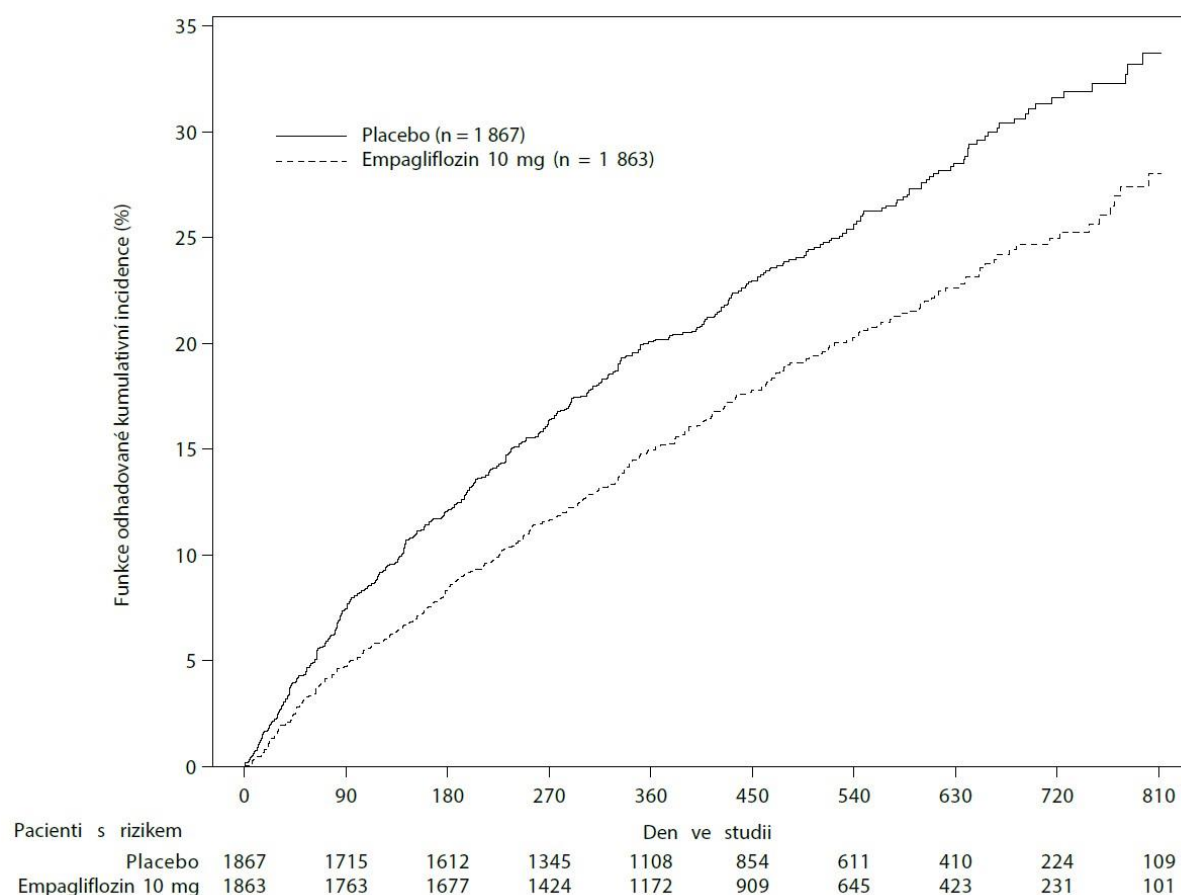
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
n	1 867	1 863
Doba do první příhody – KV úmrtí nebo HHF, n (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-hodnota pro superioritu		$< 0,0001$
KV úmrtí, n (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,92 (0,75; 1,12)
HHF (první výskyt), n (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,69 (0,59; 0,81)
HHF (první a recidiva), n příhod	553	388
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-hodnota		0,0003
Sklon eGFR (CKD EPI)_{cr}**, míra poklesu (ml/min/1,73 m²/rok)	-2,28	-0,55
Rozdíl ve výsledku léčby vůči placebu (95% CI)		1,73 (1,10; 2,37)
p-hodnota		$< 0,0001$

KV = kardiovaskulární, HHF = hospitalizace pro srdeční selhání, eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace, CKD EPI = rovnice pracovní skupiny pro epidemiologii chronického onemocnění ledvin

* Příhody KV úmrtí a HHF byly posuzovány nezávislou komisí pro klinické příhody a analyzovány na základě randomizovaného souboru.

****Sklon eGFR byl analyzován na základě léčeného souboru. Zaznamenaná hodnota je -0,95 ml/min/1,73 m² u placebo a -3,02 ml/min/1,73 m² u empagliflozinu. Zaznamenaná hodnota představuje krátkodobý vliv na eGFR, sklon představuje dlouhodobý vliv.**

Obrázek 2 Doba do první posouzené příhody (KV úmrtí nebo HHF)



Výsledky primárního složeného cílového parametru v předem specifikovaných podskupinách obecně odpovídaly poměru rizik (HR) nižšímu než 1, a to včetně pacientů se srdečním selháním, s onemocněním diabetes mellitus II. typu či bez něj a s poruchou funkce ledvin či bez ní (až do hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m²).

Empagliflozin u pacientů se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí

U 5 988 pacientů s chronickým srdečním selháním (stupeň II-IV dle klasifikace NYHA) a zachovanou ejekční frakcí (LVEF > 40 %) byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (EMPEROR-Preserved) k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti empagliflozinu v dávce 10 mg jednou denně jako přídatné léčby ke standardní léčbě. Primárním cílovým parametrem byla doba do potvrzené první příhody kardiovaskulárního úmrtí (KV) nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HHF). Do konfirmačního testování byl zahrnut výskyt potvrzené HHF (první a recidivy) a sklon změny eGFR (CKD-EPI)_{cr} od výchozího stavu. Výchozí léčba zahrnovala inhibitory ACE/blokátory receptoru angiotenzinu/inhibitor receptoru angiotenzinu-neprilysinu (80,7 %), beta blokátory (86,3 %), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (37,5 %) a diuretika (86,2 %).

Celkem 2 997 pacientů bylo randomizováno k empagliflozinu 10 mg (k placebo 2 991 pacientů) a medián doby sledování byl 26,2 měsíce. Hodnocená populace sestávala ze 55,3 % mužů a 44,7 % žen s průměrným věkem 71,9 let (rozmezí: 22-100 let), 43,0 % bylo ve věku 75 let a vyšším. Z hodnocené populace byli 75,9 % běloši, 13,8 % Asiaté a 4,3 % černoši/Afroameričané. Při randomizaci bylo 81,5 % pacientů ve třídě NYHA II, 18,1 % ve třídě III a 0,3 % ve třídě IV. Populace ve studii EMPEROR-Preserved zahrnovala pacienty s LVEF < 50 % (33,1 %), s LVEF 50 až < 60 % (34,4 %) a s LVEF ≥ 60 % (32,5 %). Ve výchozím stavu byla průměrná hodnota eGFR

60,6 ml/min/1,73 m² a medián poměru albuminu ke kreatininu v moči (UACR) byl 21 mg/g. Hodnota eGFR byla u přibližně poloviny pacientů (50,1 %) ≥ 60 ml/min/1,73 m², u 26,1 % pacientů 45 až < 60 ml/min/1,73 m², u 18,6 % pacientů 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a u 4,9 % pacientů 20 až < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin byl v porovnání s placebem účinnější při snižování rizika primárního složeného cílového parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dále empagliflozin významně snižoval riziko výskytu HHF (první příhody i recidivy) i míru poklesu eGFR (tabulka 13, obrázek 3).

Tabulka 13: Účinek léčby na primární složený cílový parametr, jeho složky a dva hlavní sekundární cílové parametry zahrnuté do předem specifikovaného konfirmačního testování

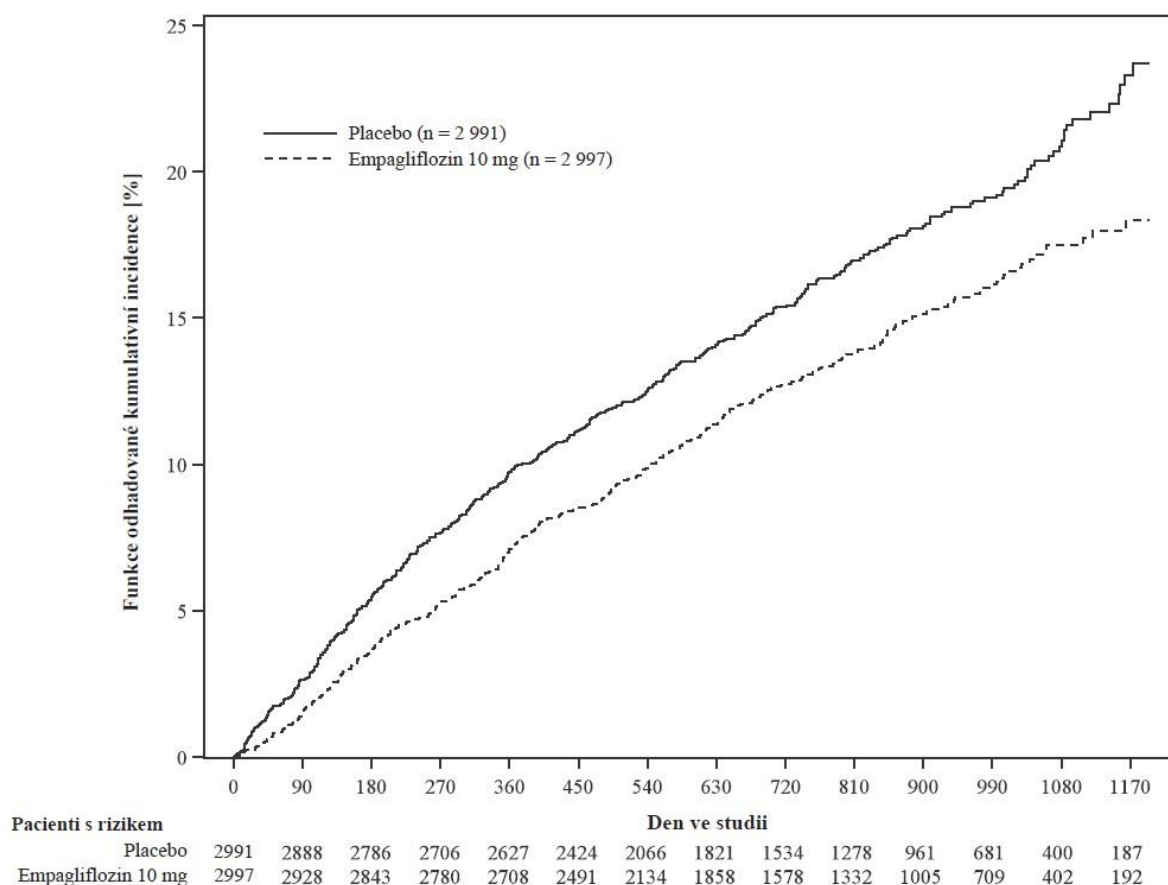
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
n	2 991	2 997
Doba do první příhody – KV úmrtí nebo HHF, n (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)*		0,79 (0,69; 0,90)
p-hodnota pro superioritu		0,0003
KV úmrtí, n (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,91 (0,76; 1,09)
HHF (první výskyt), n (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)		0,71 (0,60; 0,83)
HHF (první a recidiva), n příhod	541	407
Poměr rizik vůči placebu (95% CI)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-hodnota		0,0009
Sklon eGFR (CKD EPI)^{cr**}, míra poklesu (ml/min/1,73 m²/rok)	-2,62	-1,25
Rozdíl ve výsledku léčby vůči placebu (95% CI)		1,36 (1,06; 1,66)
p-hodnota		< 0,0001

KV = kardiovaskulární, HHF = hospitalizace pro srdeční selhání, eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace, CKD EPI = rovnice pracovní skupiny pro epidemiologii chronického onemocnění ledvin

* Příhody KV úmrtí a HHF byly posuzovány nezávislou komisí pro klinické příhody a analyzovány na základě randomizovaného souboru.

**Sklon eGFR byl analyzován na základě léčeného souboru. Zaznamenaná hodnota (intercept) je -0,18 ml/min/1,73 m² u placeba a -3,02 ml/min/1,73 m² u empagliflozinu. Zaznamenaná hodnota představuje krátkodobý vliv na eGFR, sklon představuje dlouhodobý vliv.

Obrázek 3 Doba do první posouzené příhody (KV úmrtí nebo HHF)



Výsledky primárního složeného cílového parametru byly konzistentní napříč všemi předem specifikovanými podskupinami kategorizovanými např. podle LVEF, stavu diabetu nebo funkce ledvin (až do hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m²).

Chronické onemocnění ledvin

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie empagliflozinu 10 mg jednou denně (EMPA-KIDNEY) u 6 609 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (eGFR ≥ 20 až < 45 ml/min/1,73 m², resp. eGFR ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m² s poměrem albuminu ke kreatininu v moči (UACR) ≥ 200 mg/g) s cílem posoudit kardio-renální výsledky jakožto přídavné léčby k standardní léčbě. Primárním cílovým parametrem byla doba do prvního výskytu progresse onemocnění ledvin (setrvalý pokles eGFR o ≥ 40 % od randomizace, setrvalý pokles eGFR < 10 ml/min/1,73 m², terminální stadium onemocnění ledvin nebo úmrtí na onemocnění ledvin) nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Do konfirmačního testování byl zahrnut první výskyt kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání, hospitalizace bez ohledu na příčinu (první a opakovaná) a úmrtí bez ohledu na příčinu. Léčba na začátku studie zahrnovala odpovídající podávání inhibitoru RAS (v 85,2 % inhibitoru ACE nebo blokátoru receptoru pro angiotenzin).

Do skupiny s empagliflozinem 10 mg bylo celkem randomizováno 3 304 pacientů (placebová skupina: 3 305 pacientů). Medián doby jejich sledování činil 24,3 měsíce. Soubor studie tvořilo 66,8 % mužů a 33,2 % žen v průměrném věku 63,3 let (rozmezí: 18–94 let), 23,0 % bylo ve věku 75 let nebo starších. V souboru studie bylo 58,4 % bělochů, 36,2 % Asijců a 4,0 % černochů/Afroameričanů.

Na začátku studie byla průměrná hodnota eGFR 37,3 ml/min/1,73 m², 21,2 % pacientů mělo hodnotu eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m², 44,3 % pacientů 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 34,5 % pacientů < 30 ml/min/1,73 m², včetně 254 pacientů s hodnotou eGFR < 20 ml/min /1,73 m². Medián UACR byl 329 mg/g, 20,1 % pacientů mělo UACR < 30 mg/g, 28,2 % mělo UACR 30 až ≤ 300 mg/g a 51,7 %

mělo UACR >300 mg/g; 41,1 % pacientů mělo UACR <200 mg/g. Primárními příčinami chronického onemocnění ledvin byly diabetická nefropatie / diabetické onemocnění ledvin (31 %), glomerulární onemocnění (25 %), hypertenzní/renovaskulární onemocnění (22 %) a jiné/neznámé příčiny (22 %).

Empagliflozin byl v porovnání s placebem účinnější při snižování rizika primárního složeného cílového parametru progresse onemocnění ledvin nebo KV úmrtí (viz tabulka 14). Empagliflozin navíc významně snižoval riziko hospitalizace bez ohledu na příčinu (první i opakované).

Tabulka 14: Účinek léčby na primární složený cílový parametr a jeho složky a na hlavní sekundární cílové parametry zahrnuté do předem specifikovaného konfirmačního testování

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
n	3 305	3 304
Doba do prvního výskytu progresse onemocnění ledvin (setrvalý pokles eGFR o ≥ 40 % od randomizace, setrvalý pokles eGFR <10 ml/min/1,73 m², terminální stadium onemocnění ledvin* (ESKD) nebo úmrtí na onemocnění ledvin) nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, n (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Poměr rizik vůči placebu (CI 99,83 %)		0,72 (0,59; 0,89)
p-hodnota pro superioritu		<0,0001
Setrvalý ≥ 40 % pokles eGFR od randomizace, n (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Poměr rizik vůči placebu (CI 95 %)		0,70 (0,61; 0,81)
p-hodnota		<0,0001
ESKD* nebo setrvalý pokles eGFR <10 ml/min/1,73 m², n (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Poměr rizik vůči placebu (CI 95 %)		0,69 (0,56; 0,84)
p-hodnota		0,0003
Úmrtí na onemocnění ledvin, n (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Poměr rizik vůči placebu (CI 95 %)		
p-hodnota		
KV úmrtí, n (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Poměr rizik vůči placebu (CI 95 %)		0,84 (0,60; 1,19)
p-hodnota		0,3366
ESKD nebo KV úmrtí, n (%)[#]	217 (6,6)	163 (4,9)
Poměr rizik vůči placebu (CI 95 %)		0,73 (0,59; 0,89)
p-hodnota		0,0023
Výskyt hospitalizace bez ohledu na příčinu (první a opakovaná), n příhod	1 895	1 611
Poměr rizik vůči placebu (CI 99,03 %)		0,86 (0,75; 0,98)
p-hodnota		0,0025

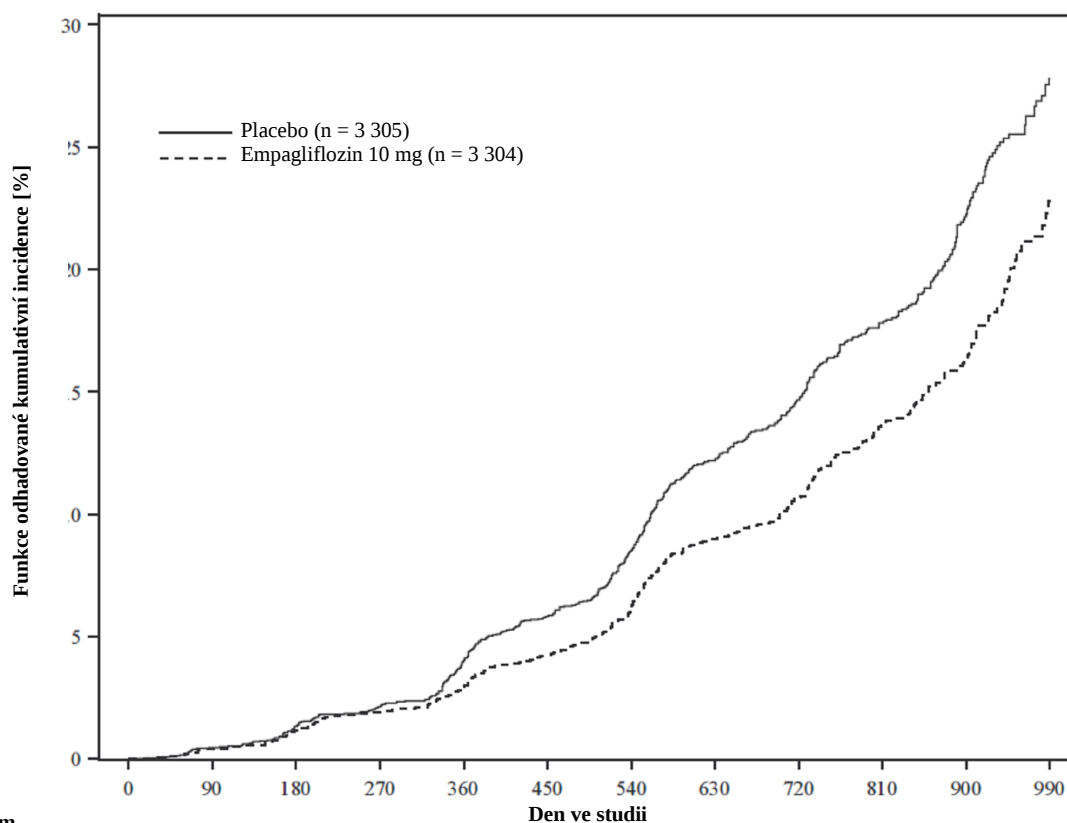
KV = kardiovaskulární, HHF = hospitalizace pro srdeční selhání, eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace

*Terminální stadium onemocnění ledvin (ESKD) je definováno jako zahájení udržovací dialýzy nebo podstoupení transplantace ledviny.

**Případů úmrtí na onemocnění ledvin bylo příliš málo na to, aby bylo možné vypočítat spolehlivý poměr rizik.

[#]Definováno předem jako jedno ze dvou kritérií ukončení studie v předem naplánované interim analýze.

Obrázek 4 Doba do prvního výskytu progresu onemocnění ledvin nebo do posouzeného KV úmrtí, funkce odhadované kumulativní incidence



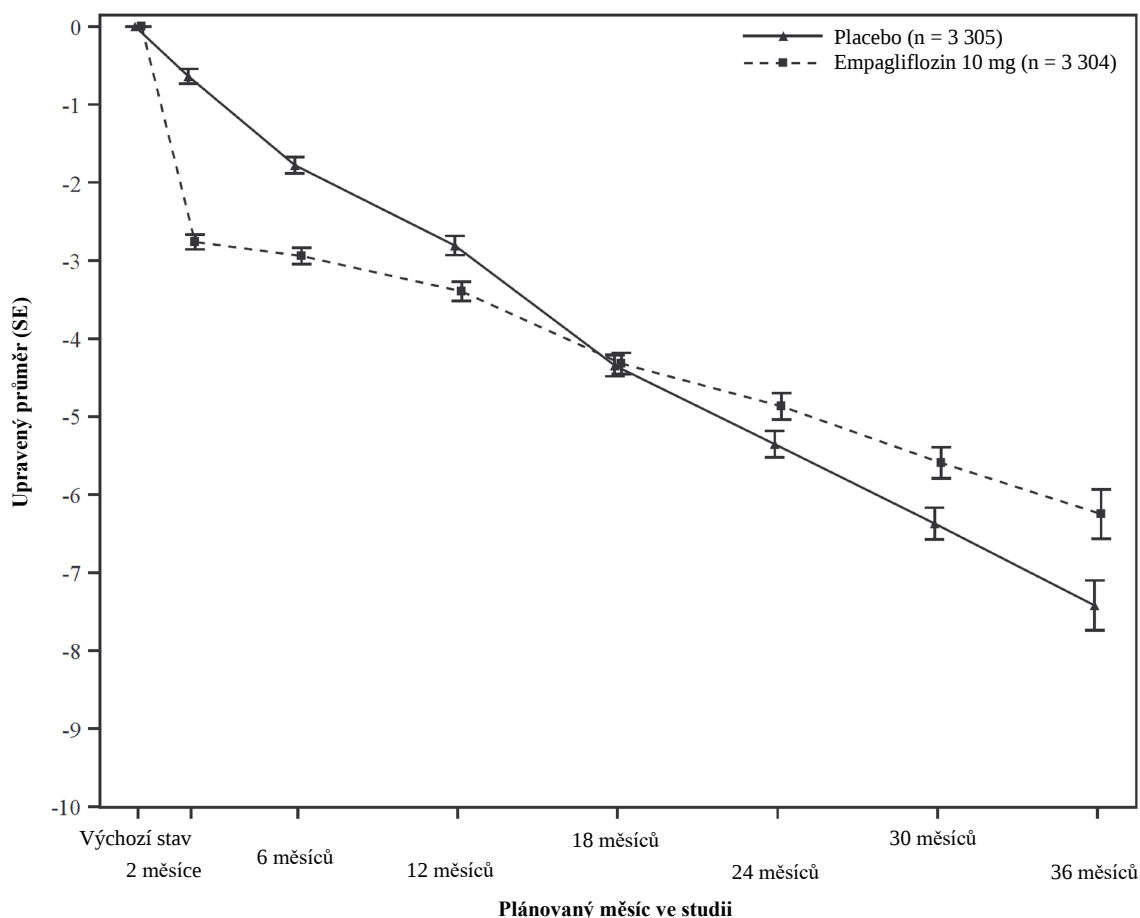
Pacienti s rizikem

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

Výsledky primárního složeného cílového parametru, např. kategorie eGFR, základní příčiny onemocnění ledvin, stav diabetu nebo užívání inhibitorů RAS jako základní léčby, byly obecně konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách. Přínos léčby byl výraznější u pacientů s vyšší hodnotou albuminurie.

Během léčby byl pokles eGFR v průběhu času pomalejší ve skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem (obr. 5). Podle předem specifikované analýzy všech měření eGFR provedených od návštěvy po 2 měsících až do poslední kontrolní návštěvy zpomalil empagliflozin roční rychlost poklesu eGFR ve srovnání s placebem o 1,37 ml/min/1,73 m²/rok (95% CI 1,16; 1,59). U pacientů léčených empagliflozinem byl zaznamenán počáteční pokles hodnoty eGFR, která se po ukončení léčby vrátila na výchozí hodnotu, jak bylo ukázáno v několika studiích empagliflozinu, což podporuje úvahu, že v akutních účincích empagliflozinu na eGFR hrají roli hemodynamické změny.

Obrázek 5 Změna eGFR v průběhu času*



*Výsledky eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) dle modelu MMRM v průběhu času – randomizovaný soubor

Pediatrická populace

Diabetes mellitus II. typu

Klinická účinnost a bezpečnost empagliflozinu (v dávce 10 mg s možným zvýšením dávky na 25 mg) a linagliptinu (v dávce 5 mg) jednou denně byly po dobu 26 týdnů zkoumány u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let s onemocněním diabetes mellitus II. typu v placebem kontrolované studii (DINAMO) s bezpečnostním pokračovacím obdobím trvajícím až 52 týdnů. Základní léčba jako doplněk diety a cvičení zahrnovala metformin (51 %), kombinaci metforminu a inzulinu (40,1 %), inzulin (3,2 %) nebo žádný přípravek (5,7 %).

Upravená průměrná změna HbA1c mezi empagliflozinem (n = 52) a placebem (n = 53) ve 26. týdně ve výši -0,84 % byla klinicky a statisticky významná (95% CI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Navíc vedla léčba empagliflozinem v porovnání s placebem ke klinicky významné upravené průměrné změně FPG ve výši -35,2 mg/dl (95% CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)].

Srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jardiance u všech podskupin pediatrické populace se srdečním selháním a podstupující léčbu chronického onemocnění ledvin (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika empagliflozinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu. Po perorálním podání byl empagliflozin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu $t_{\max}$ 1,5 hodiny po podání. Plazmatické koncentrace následně klesaly ve dvou fázích, rychlé distribuční fázi a relativně pomalé terminální fázi. Průměrná plazmatická AUC v rovnovážném stavu a $C_{\max}$ byly při podávání empagliflozinu 10 mg jednou denně 1 870 nmol.h/l, respektive 259 nmol/l a při podávání empagliflozinu 25 mg jednou denně 4 740 nmol.h/l, respektive 687 nmol/l. Systémová expozice empagliflozinu se zvyšovala v závislosti na dávce. Farmakokinetické parametry empagliflozinu po jedné dávce a v rovnovážném stavu byly podobné, což naznačuje lineární farmakokinetiku v čase. Mezi zdravými jedinci a pacienty s diabetem II. typu nebyly ve farmakokinetice empagliflozinu žádné klinicky významné rozdíly.

Podávání empagliflozinu 25 mg po požití stravy s vysokým obsahem tuku a kalorií vedlo k mírnému snížení expozice; AUC se zmenšila o přibližně 16 % a $C_{\max}$ o přibližně 37 % v porovnání se stavem na lačno. Zjištěný vliv stravy na farmakokinetiku empagliflozinu nebyl považován za klinicky relevantní a empagliflozin lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Na základě analýzy populační farmakokinetiky byl zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu odhadnut na 73,8 l. Po perorálním podání roztoku [^{14}C]-empagliflozinu zdravým dobrovolníkům byla distribuce do červených krvinek přibližně 37 % a 86 % se vázalo na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

V lidské plazmě nebyly zjištěny žádné významné metabolity, přičemž v největším množství se vyskytovaly 3 glukuronidové konjugáty (2-, 3-, a 6-O glukuronid). Systémová expozice každému z metabolitů byla méně než 10 % z celkového množství podaného léčiva. Údaje získané *in vitro* naznačují, že primární cestou metabolismu empagliflozinu u lidí je glukuronidace uridin-5-difosfát glukuronosyltransferázami UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 a UGT1A9.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý terminální poločas eliminace empagliflozinu odhadnut na 12,4 hodin a zdánlivá clearance po perorálním podání na 10,6 l/hodinu. Variabilita mezi subjekty a reziduální variabilita clearance empagliflozinu po perorálním podání byla 39,1 %, respektive 35,8 %. Při dávkování jednou denně bylo rovnovážného stavu plazmatických koncentrací empagliflozinu dosaženo pěti dávkami. V souladu s poločasem byla v rovnovážném stavu zjištěna až 22% akumulace, s ohledem na AUC. Po perorálním podání roztoku [^{14}C]-empagliflozinu zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 96 % lékové radioaktivity vyloučeno stolicí (41 %) nebo močí (54 %). Většina lékové radioaktivity ve stolici byla nezměněná mateřská léčivá látka a přibližně polovina lékové radioaktivity vyloučené močí byla nezměněná mateřská léčivá látka.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně závažnou či závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} < 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a pacientů se selháváním ledvin/v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage kidney disease, ESKD) se AUC empagliflozinu zvětšila o přibližně 18 %, 20 %, 66 %, respektive 48 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Maximální plazmatické hladiny empagliflozinu u pacientů se středně závažnou poruchou ledvin a selháváním ledvin/ESKD a pacientů s normální funkcí ledvin byly podobné. Maximální plazmatické hladiny empagliflozinu byly u pacientů s mírnou a závažnou poruchou ledvin o přibližně 20 % vyšší než u subjektů s normální funkcí ledvin. Populační analýza farmakokinetiky prokázala, že při sníženém eGFR došlo ke snížení zdánlivé clearance empagliflozinu po perorálním podání, což vedlo ke zvýšení expozice léčivé látky.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou, středně závažnou či závažnou poruchou funkce jater dle klasifikace Child-Pugh se AUC empagliflozinu zvětšila o přibližně 23 %, 47 %, respektive 75 % a C_{max} o přibližně 4 %, 23 %, respektive 48 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Index tělesné hmotnosti

Podle populační farmakokinetické analýzy neměl index tělesné hmotnosti žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu. Z této analýzy vyplynulo, že AUC byla u subjektů s BMI 30, 35, respektive 45 kg/m² o 5,82 %, 10,4 %, respektive 17,3 % nižší než u subjektů s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m².

Pohlaví

Podle populační farmakokinetické analýzy nemělo pohlaví žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu.

Rasa

Podle analýzy populační farmakokinetiky byla AUC pacientů asijské rasy s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m² o 13,5 % vyšší než u pacientů ostatních ras s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m².

Starší pacienti

Podle populační farmakokinetické analýzy neměl věk žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu.

Pediatrická populace

Pediatrická studie fáze 1 hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku empagliflozinu (5 mg, 10 mg a 25 mg) u dětí a dospívajících ve věku ≥ 10 až < 18 let s onemocněním diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých subjektů.

Pediatrická studie fáze 3 hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku (změna hodnoty HbA_{1c} od výchozího stavu) empagliflozinu 10 mg s možným zvýšením dávky na 25 mg u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let s onemocněním diabetes mellitus II. typu. Pozorovaný vztah expozice-odpověď byl u dospělých, dětí a dospívajících celkově srovnatelný. Perorální podávání empagliflozinu vedlo k expozici v rozsahu pozorovaném u dospělých pacientů.

Pozorované geometrické průměry minimálních koncentrací a geometrické průměry koncentrací za 1,5 hodiny po podání v ustáleném stavu byly 26,6 nmol/l a 308 nmol/l u empagliflozinu 10 mg jednou denně a 67,0 nmol/l a 525 nmol/l u empagliflozinu 25 mg jednou denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, reprodukční a časné vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V dlouhodobých studiích toxicity na hlodavcích a psech byly zjištěny příznaky toxicity při expozicích vyšších nebo odpovídajících 10násobku klinické dávky empagliflozinu. Toxicita většinou odpovídala sekundární farmakologii spojené se ztrátou glukózy v moči a nerovnováhou elektrolytů a zahrnovala pokles tělesné hmotnosti a tělesného tuku, zvýšení příjmu potravy, průjem, dehydrataci, pokles sérových hladin glukózy a zvýšení ostatních sérových parametrů jako odpověď na zvýšený metabolismus proteinů a glukoneogenezi, změny močení, jako polyurie a glukosurie a mikroskopické změny včetně mineralizace ledvin a některých měkkých a cévních tkání. K mikroskopickým důkazům účinků nadměrné farmakologie na ledviny zjištěným u některých druhů patřila také dilatace tubulů a tubulární a pánevní mineralizace při dávce přibližně 4krát vyšší než je klinická AUC expozice po dávce 25 mg empagliflozinu.

Empagliflozin není genotoxický.

Ve 2leté studii kancerogenity nezvyšoval empagliflozin výskyt nádorů u samic potkanů až do nejvyšší dávky 700 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 72násobku maximální klinické AUC expozice empagliflozinu. U samců potkanů byl v nejvyšší dávce, avšak nikoli v dávce 300 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 26násobku maximální klinické expozice empagliflozinu, zjištěn s léčbou spojený výskyt benigních cévních proliferativních lézí (hemangiomů) mezenterické lymfatické uzliny. U potkanů, kterým byla podávána dávka 300 mg/kg/den a vyšší, byl zjištěn ve varlatech vyšší výskyt nádorů z intersticiálních buněk. Totéž nebylo zjištěno u dávky 100 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 18násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. Oba tyto typy nádorů jsou u potkanů běžné a je nepravděpodobné, že by byly relevantní pro člověka.

Empagliflozin nezvyšoval výskyt nádorů u samic myší v dávkách až 1 000 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 62násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. U samců myší vyvolával empagliflozin v dávce 1 000 mg/kg/den, avšak ne v dávce 300 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 11násobku maximální klinické expozice empagliflozinu, karcinomy ledvin. Mechanismus účinku související s těmito nádory závisí na přirozené predispozici myších samců k onemocněním ledvin a metabolické dráze, která se nevyskytuje u člověka. Karcinomy ledvin u myších samců nejsou považovány za relevantní pro člověka.

V expozicích dostatečně převyšujících expozici u lidí po terapeutických dávkách neměl empagliflozin žádné nežádoucí účinky na fertilitu ani časný vývoj plodu. Empagliflozin podaný během období organogeneze nebyl teratogenní. Pouze v dávkách toxických pro matku empagliflozin také způsoboval u potkanů zakřivení kostí končetin a zvýšenou embryofetální ztrátu u králíků.

Ve studiích pre- a postnatální toxicity u potkanů bylo zjištěno zpomalené přibývání na váze mláďat při mateřských expozicích přibližně 4krát vyšších než maximální klinická expozice empagliflozinu. Při systémových expozicích ekvivalentních maximální klinické expozici empagliflozinu nebyl žádný takový účinek zjištěn. Relevance tohoto zjištění pro lidi není jasná.

Ve studii toxicity u mláďat potkanů, ve které byl empagliflozin podáván od 21. do 90. dne po narození, byla u mláďat potkanů zjištěna nikoli nežádoucí, minimální až mírná renální tubulární a pánvičková dilatace pouze při dávce 100 mg/kg/den, což je přibližně 11násobek maximální klinické dávky 25 mg. Tyto nálezy se nevyskytovaly po 13týdenním období zotavení bez podávání přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Hyprolóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Makrogol 400
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované jednodávkové PVC/Al blistry.

Velikosti balení jsou 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Jardiance 10 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. května 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 14. února 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobceů odpovědných za propouštění šarží

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Německo

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jardiance 10 mg potahované tablety
empagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jardiance 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistry (perforované)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jardiance 10 mg tablety
empagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Boehringer Ingelheim

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jardiance 25 mg potahované tablety
empagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jardiance 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistry (perforované)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jardiance 25 mg tablety
empagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jardiance 10 mg potahované tablety Jardiance 25 mg potahované tablety empagliflozinum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jardiance a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jardiance užívat
3. Jak se přípravek Jardiance užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jardiance uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jardiance a k čemu se používá

Co je přípravek Jardiance

Přípravek Jardiance obsahuje léčivou látku empagliflozin.

Přípravek Jardiance patří do skupiny léčivých přípravků zvaných inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2).

K čemu se přípravek Jardiance používá

Diabetes mellitus (cukrovka) II. typu

- Přípravek Jardiance se používá k léčbě cukrovky II. typu u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších, u kterých cukrovku nelze zvládnout pouze pomocí diety a cvičení.
- Přípravek Jardiance lze používat samotný u pacientů, kteří nemohou užívat metformin (jiný lék na cukrovku).
- Přípravek Jardiance lze také použít v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě cukrovky. Mohou to být přípravky užívané ústy nebo podávané injekcí jako inzulin.

Přípravek Jardiance brání působení bílkoviny SGLT2 přítomné v ledvinách. To vede k vylučování glukózy (krevního cukru) močí. Tím přípravek Jardiance snižuje množství cukru v krvi.

Tento léčivý přípravek může také u pacientů s cukrovkou II. typu pomoci zabránit vzniku srdečního onemocnění.

Je důležité, abyste pokračoval(a) v dodržování dietního a cvičebního plánu stanoveného Vaším lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Srdeční selhání

- Přípravek Jardiance se používá k léčbě srdečního selhání u dospělých pacientů s příznaky způsobenými zhoršenou srdeční činností.

Chronické onemocnění ledvin

- Přípravek Jardiance se používá k léčbě chronického onemocnění ledvin u dospělých pacientů.

Co je cukrovka II. typu?

Cukrovka II. typu je onemocnění, které je dáno jak geneticky, tak Vaším životním stylem. Jestliže máte cukrovku II. typu, Vaše slinivka nevytváří dost inzulínu, který je třeba ke kontrole hladin glukózy ve Vaší krvi, a Vaše tělo není schopné efektivně využívat svůj vlastní inzulín. Výsledkem jsou vysoké hladiny glukózy v krvi a ty mohou způsobovat zdravotní potíže, jako je onemocnění srdce, ledvin, slepota či špatná cirkulace krve v končetinách.

Co je srdeční selhání?

K srdečnímu selhání dochází, když je srdce příliš slabé nebo tuhé a nemůže správně pracovat. To může vést k závažným zdravotním potížím a k potřebě nemocniční péče. Nejčastější příznaky srdečního selhání jsou pocit dušnosti, neustálý pocit únavy nebo významné únavy a otoky kotníků.

Přípravek Jardiance pomáhá chránit srdce před tím, aby ještě více nezesláblo, a zlepšuje příznaky onemocnění.

Co je chronické onemocnění ledvin?

Chronické onemocnění ledvin je dlouhodobé onemocnění. Může být způsobeno jinými onemocněními, např. cukrovkou nebo vysokým krevním tlakem, ale také vlastním imunitním systémem, který napadá ledviny. Pokud máte chronické onemocnění ledvin, Vaše ledviny mohou postupně ztrácet schopnost správně čistit a filtrovat krev. To může vést k závažným zdravotním potížím, např. otékání nohou nebo srdečnímu selhání, a může být také nutná léčba v nemocnici.

Přípravek Jardiance pomáhá chránit ledviny před ztrátou jejich funkce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jardiance užívat

Neužívejte přípravek Jardiance

- jestliže jste alergický(á) na empagliflozin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Ihned kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici:

Ketoacidóza

Jestliže se u Vás objeví rychlý úbytek tělesné hmotnosti, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, nadměrná žízeň, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost nebo únava, sladký zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo neobvyklý zápach moči či potu, okamžitě kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici. Tyto příznaky mohou být projevem „ketoacidózy“ – závažného, někdy život ohrožujícího problému, který se může objevit v důsledku zvýšených hladin „ketolátů“ v moči nebo krvi, které se zjistí laboratorními testy. Riziko rozvoje ketoacidózy se zvyšuje při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, dehydrataci, náhlém snížení dávky inzulínu nebo vyšší potřebě inzulínu spojené s velkým chirurgickým výkonem nebo vážným onemocněním.

Máte-li podezření na ketoacidózu, kontaktujte ihned lékaře nebo nejbližší nemocnici a přestaňte tento přípravek užívat, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Před užitím tohoto přípravku a během léčby se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte „cukrovku I. typu“. Tento typ cukrovky obvykle začíná, když je člověk mladý a jeho tělo nevytváří inzulín. Pokud máte cukrovku I. typu, nemáte přípravek Jardiance užívat.
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin – lékař Vám může omezit dávku na 10 mg jednou denně nebo Vás požádá, abyste užíval(a) jiný lék (viz také bod 3, „Jak se přípravek Jardiance užívá“).

- jestliže máte závažné onemocnění jater - lékař Vás možná požádá, abyste užíval(a) jiný lék.
- můžete být vystaven(a) riziku dehydratace, například:
 - jestliže zvracíte, máte průjem nebo teplotu nebo jestliže nejste schopni (schopna) jíst nebo pít
 - jestliže užíváte léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika) nebo snižují krevní tlak
 - jestliže je Vám 75 let nebo více

Možné příznaky jsou popsány v bodě 4 v části „Dehydratace“. Lékař Vás možná vyzve, abyste přestal(a) užívat přípravek Jardiance do doby, než se Váš stav zlepší, aby nedošlo ke ztrátě příliš velkého množství tekutin. Zeptejte se, jak můžete dehydrataci předcházet.

- jestliže máte závažnou infekci ledvin nebo močových cest s horečkou. Lékař Vás možná vyzve, abyste přestal(a) užívat přípravek Jardiance do doby, než se Váš stav zlepší.

Pokud se u Vás rozvine kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem provázených horečkou nebo celkovým pocitem nemoci, okamžitě to sdělte svému lékaři. Tyto příznaky by mohly být známkami vzácné, ale závažné nebo dokonce život ohrožující infekce zvané nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna, při které dochází k rozpadu podkožní tkáně. Fournierovu gangrénu je třeba okamžitě léčit.

Péče o nohy

Podobně jako u všech pacientů s diabetem je i pro Vás důležité pravidelně si kontrolovat stav dolních končetin a dodržovat další opatření ohledně péče o nohy, které Vám poradil Váš zdravotnický pracovník.

Funkce ledvin

Než začnete tento přípravek užívat a během léčby tímto přípravkem, je třeba, aby Vám byly zkontrolovány ledviny.

Glukóza v moči

Vzhledem k mechanismu, kterým tento lék působí, budete mít po dobu, kdy užíváte tento léčivý přípravek, pozitivní testy na přítomnost cukru v moči.

Děti a dospívající

Přípravek Jardiance je možné používat u dětí ve věku 10 let a starších k léčbě cukrovky II. typu. U dětí ve věku do 10 let nejsou k dispozici žádné údaje.

Přípravek Jardiance se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím ve věku do 18 let k léčbě srdečního selhání nebo k léčbě chronického onemocnění ledvin, protože u těchto pacientů nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Jardiance

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře:

- jestliže užíváte léčivé přípravky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika). Lékař Vás možná vyzve, abyste přestal(a) užívat přípravek Jardiance. Možné příznaky nadměrné ztráty tělesných tekutin jsou popsány v bodě 4.
- jestliže užíváte jiné léčivé přípravky, které snižují množství cukru ve Vaší krvi, jako je inzulin nebo „sulfonylurea“. Lékař možná bude chtít snížit dávku těchto ostatních léčivých přípravků, abyste neměl(a) příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie).
- jestliže užíváte lithium, protože přípravek Jardiance může snižovat množství lithia v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Jestliže jste těhotná, přípravek Jardiance neužívejte. Není známo, zda je přípravek Jardiance pro nenarozené dítě škodlivý. Jestliže kojíte, přípravek Jardiance neužívejte. Není známo, zda přípravek Jardiance přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Jardiance má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s léčivými přípravky zvanými deriváty sulfonylurey nebo s inzulinem může vést k tomu, že budete mít příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie), což se může projevovat třesem, pocením a poruchami zraku a může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže budete mít při užívání přípravku Jardiance pocit točení hlavy, neříďte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Jardiance obsahuje laktózu.

Přípravek Jardiance obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Jardiance obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Jardiance užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik užívat

- Doporučená dávka přípravku Jardiance je jedna 10mg tableta jednou denně. Pokud máte diabetes mellitus II. typu, Váš lékař rozhodne, zda je dávku třeba zvýšit na 25 mg jednou denně, aby bylo množství cukru v krvi pod kontrolou.
- Jestliže máte potíže s ledvinami, může lékař dávku omezit na 10 mg jednou denně.
- Lékař Vám předepíše pro Vás vhodnou sílu. Pokud Vás k tomu lékař nevyzve, dávku neměňte.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- Tabletou spolkněte celou a zapijte vodou.
- Tabletou můžete užívat s jídlem nebo bez něj.
- Tabletou můžete užívat kdykoli během dne. Pokuste se ji však užívat každý den ve stejnou dobu. To Vám pomůže nezapomenout tabletu užít.

Pokud máte diabetes mellitus II. typu, lékař Vám možná předepíše přípravek Jardiance společně s jiným lékem na cukrovku. Aby měly léky co největší přínos pro Vaše zdraví, vždy užívejte všechny léčivé přípravky přesně podle pokynů lékaře.

Vhodná dieta a tělesné cvičení pomáhají Vašemu tělu, aby lépe využívalo krevní cukr. Je důležité dodržovat v době, kdy užíváte přípravek Jardiance, dietu a program tělesného cvičení doporučené lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jardiance, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jardiance, než jste měl(a), okamžitě informujte lékaře nebo okamžitě navštivte nemocnici. Vezměte s sebou balení s přípravkem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jardiance

To, co je třeba udělat, jestliže jste si zapomněl(a) vzít tabletu, závisí na tom, kolik času zbývá do další dávky.

- Jestliže zbývá 12 nebo více hodin do další dávky, vezměte si přípravek Jardiance, jakmile si vzpomenete. Následující dávku si pak vezměte v obvyklou dobu.
- Jestliže zbývá méně než 12 hodin do další dávky, zapomenutou dávku vynechte. Následující dávku si pak vezměte v obvyklou dobu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku přípravku Jardiance, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jardiance

Nepřestávejte užívat přípravek Jardiance, aniž byste to nejprve prodiskutoval(a) se svým lékařem. Výjimkou je situace, kdy máte podezření na ketoacidózu (viz „Ketoacidóza“ v bodě „Upozornění a opatření“). Pokud máte diabetes mellitus II. typu a přestanete užívat přípravek Jardiance, hladiny cukru ve Vaší krvi se mohou zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže máte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici:

Závažná alergická reakce se vyskytuje méně často (může postihovat až 1 ze 100 lidí)

Mezi možné známky závažné alergické reakce patří:

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, což může vést k obtížím při dýchání či polykání

Ketoacidóza, méně častý výskyt (může postihovat až 1 ze 100 lidí)

Ketoacidóza má následující příznaky (viz rovněž bod 2, „Upozornění a opatření“):

- zvýšené hladiny „ketolátů“ v moči nebo krvi
- rychlý úbytek tělesné hmotnosti
- pocit na zvracení nebo zvracení
- bolest břicha
- nadměrná žízeň
- rychlé a hluboké dýchání
- zmatenost
- neobvyklá ospalost nebo únava
- sladký zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo neobvyklý zápach moči či potu.

Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. Váš lékař může rozhodnout o dočasném nebo trvalém ukončení léčby přípravkem Jardiance.

Kontaktujte svého lékaře, jakmile to bude možné, jestliže se u Vás objeví následující nežádoucí účinky:

Nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie), objevuje se velmi často (může se vyskytnout u více než 1 člověka z 10)

Jestliže užíváte přípravek Jardiance s jiným léčivým přípravkem, který může způsobovat pokles krevního cukru, jako jsou deriváty sulfonylurey nebo inzulin, zvyšuje to riziko nadměrného snížení krevního cukru. Mezi příznaky nízkých hladin cukru v krvi patří:

- třes, pocení, silný pocit úzkosti nebo zmatenosti, rychlý tlukot srdce
- nadměrný hlad, bolest hlavy

Váš lékař Vás poučí o tom, jak zvládnout nízké hladiny cukru v krvi, a co dělat v případě, že se u Vás objeví kterýkoli z výše uvedených příznaků. Jestliže se u Vás objeví příznaky nízkého krevního cukru, vezměte si tabletu s glukózou, snězte cokoli s vysokým obsahem cukru nebo se napijte ovocného džusu. Jestliže je to možné, změřte si krevní cukr a odpočívejte.

Infekce močových cest, objevuje se často (může postihovat až 1 z 10 lidí)

Příznaky infekce močových cest jsou:

- pálení při močení

- zakalená moč
- bolest v pánvi nebo bolest ve střední části zad (jestliže infekce postihuje ledviny)

Příznaky zvýšené potřeby močit nebo častější močení mohou být způsobeny tím, jak přípravek Jardiance působí, mohou to však rovněž být příznaky infekce močových cest. Jestliže zaznamenáte zhoršení těchto příznaků, měl(a) byste také kontaktovat lékaře.

Dehydratace, objevuje se velmi často (může postihovat více než 1 z 10 lidí)

Příznaky dehydratace jsou nespecifické, ale může mezi ně patřit:

- neobvyklá žízeň
- točení hlavy a závratě při vztyčení
- mdloby a ztráta vědomí

Ostatní nežádoucí účinky při užívání přípravku Jardiance:

Časté

- kvasinkové infekce genitálu (moučnivka)
- větší objem moči než obvykle nebo častější potřeba močit
- svědění
- vyrážka nebo zčervenalá kůže – ta může svědit a zahrnuje vystouplé hrbolky, vytékající tekutinu nebo puchýře
- žízeň
- krevní testy mohou vykazat zvýšenou koncentraci krevního tuku (cholesterol) v krvi
- zácpa

Méně časté

- kopřivka
- obtížné močení nebo bolest při vyprazdňování močového měchýře
- krevní testy mohou vykazat snížení funkce ledvin (kreatinin nebo močovina)
- krevní testy mohou vykazat zvýšení počtu červených krvinek v krvi (hematokrit).

Vzácné

- nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna, závažná infekce měkkých tkání genitálií nebo oblasti mezi genitáliemi a konečníkem

Velmi vzácné

- zánět ledvin (tubulointersticiální nefritida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jardiance uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo nese známky, které svědčí o tom, že s ním bylo manipulováno.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jardiance obsahuje

- Léčivou látkou je empagliflozinum.
 - Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg nebo 25 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - jádro tablety: monohydrát laktózy (viz konec bodu 2 „Přípravek Jardiance obsahuje laktózu“), mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelózy (viz konec bodu 2, „Přípravek Jardiance obsahuje sodík“), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát
 - potahová vrstva: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), mastek, makrogol 400, žlutý oxid železitý (E172)

Jak přípravek Jardiance vypadá a co obsahuje toto balení

Jardiance 10 mg potahované tablety jsou kulaté, světle žluté, bikonvexní se zkosenými hranami. Na jedné straně mají označení „S10“ a na druhé straně logo společnosti Boehringer Ingelheim. Tablety mají průměr 9,1 mm.

Jardiance 25 mg potahované tablety jsou oválné, světle žluté, bikonvexní. Na jedné straně mají označení „S25“ a na druhé straně logo společnosti Boehringer Ingelheim. Tableta je 11,1 mm dlouhá a široká 5,6 mm.

Tablety přípravku Jardiance jsou k dispozici v PVC/Al perforovaných jednodávkových blistrech. Balení o velikosti 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta.

Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Německo

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) empagliflozinu a empagliflozinu/metforminu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

- Vzhledem k údajům o riziku nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierovy gangrény) dostupným z odborné literatury a spontánních hlášení Fournierovy gangrény zaznamenaných u nediabetické populace a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že existují dostatečné důkazy odůvodňující úpravu informací o přípravku informující o skutečnosti, že tento nežádoucí účinek se může vyskytnout bez ohledu na indikaci. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících empagliflozin je třeba příslušným způsobem upravit.
- Vzhledem k údajům o fimóze dostupným ze spontánních hlášení a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že existují dostatečné důkazy odůvodňující úpravu informací o přípravku, která by zdůraznila skutečnost, že infekce genitálu mohou vést až k fimóze vyžadující cirkumcizi. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících empagliflozin je třeba příslušným způsobem upravit.
- Vzhledem k údajům o zvýšení hematokritu/polycytemii dostupným z odborné literatury a spontánních hlášení a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že existují dostatečné důkazy odůvodňující úpravu bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku. Zmíněná úprava má upozornit, že pacienti s výrazným zvýšením hematokritu je třeba sledovat a vyšetřit, zda u nich neexistuje základní hematologické onemocnění. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících empagliflozin je třeba příslušným způsobem upravit.
- Vzhledem k údajům o déletrvající ketoacidóze a déletrvající glukosurii dostupným z odborné literatury a spontánních hlášení se výbor PRAC domnívá, že existují dostatečné důkazy zdůvodňující úpravu bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku týkající se upozornění na ketoacidózu. Zmíněná úprava má poukázat na skutečnost, že po vysazení empagliflozinu může ketoacidóza u některých pacientů trvat delší dobu. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících empagliflozin je třeba příslušným způsobem upravit.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se empagliflozinu a empagliflozinu/metforminu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících empagliflozin a empagliflozin/metformin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.