

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.

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

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.

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

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 k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným 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 kombinací a účinků na kontrolu glykemie, kardiovaskulární 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 se sníženou ejekční frakcí.

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 kombináční terapii s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² 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.

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

U pacientů s diabetes mellitus II. typu závisí glykemická účinnost empagliflozinu na funkci ledvin. Ke snížení kardiovaskulárního rizika má být jako přídatná léčba ke standardní léčbě u pacientů s $eGFR$ nižší než 60 ml/min/1,73 m² použita dávka 10 mg empagliflozinu jednou denně (viz tabulka 1). Protože účinnost empagliflozinu při snižování glykemie je u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin snižena a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin pravděpodobně chybí, má se v případě, že je potřebná důkladnější kontrola glykemie, zvážit přidání jiných přípravků s antihyperglykemickým účinkem. Doporučení k úpravě dávky podle $eGFR$ nebo $CrCl$ jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučení k úpravě dávky^a

Indikace	eGFR (ml/min/1,73 m ²) nebo CrCl (ml/min)	Celková denní dávka
Diabetes mellitus II. typu	≥ 60	Zahajte dávkou 10 mg empagliflozinu. U pacientů, kteří tolerují 10 mg empagliflozinu a potřebují dodatečnou kontrolu glykemie, lze dávku zvýšit na 25 mg empagliflozinu.
	45 až < 60	Zahajte dávkou 10 mg empagliflozinu. ^b U pacientů, kteří již přípravek Jardiance užívají, pokračujte dávkou 10 mg empagliflozinu.
	30 až < 45 ^b	Zahajte dávkou 10 mg empagliflozinu. U pacientů, kteří již přípravek Jardiance užívají, pokračujte dávkou 10 mg empagliflozinu.
	< 30	Empagliflozin se nedoporučuje.
<hr/>		
Srdeční selhání (s diabetes mellitus II. typu nebo bez něj)	≥ 20	Doporučená denní dávka je 10 mg empagliflozinu.
	< 20	Empagliflozin se nedoporučuje.

^a Viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2

^b Pacienti s diabetes mellitus II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním

V léčbě srdečního selhání u pacientů s diabetes mellitus II. typu nebo bez něj lze podávání empagliflozinu 10 mg zahájit nebo v něm pokračovat až do minimální hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 20 ml/min.

Empagliflozin se neužívá u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESRD) nebo u pacientů na dialýze. Nejsou dostupné dostatečné údaje, které by svědčily ve prospěch jeho použití u těchto pacientů (viz body 4.4, 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). Vzhledem k omezené terapeutické zkušenosti se u pacientů ve věku 85 let a starších zahájení terapie empagliflozinem nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost empagliflozinu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. 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

Ketoacidóza

U pacientů s diabetes mellitus léčených inhibitory SGLT2, včetně empagliflozinu, byly hlášeny vzácné 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.

Riziko ketoacidózy je nutno zvažovat v případě nespecifických symptomů, jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolest břicha, nadměrná žížeň, 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.

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 k léčbě 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

V indikaci diabetes mellitus II. typu je u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo s CrCl < 60 ml/min denní dávka empagliflozinu omezena na 10 mg (viz bod 4.2). Empagliflozin se nedoporučuje, pokud je eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² nebo pokud je CrCl nižší než 30 ml/min.

V indikaci srdečního selhání se přípravek Jardiance nedoporučuje u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin se nemá používat u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESRD) nebo u pacientů na dialýze. Nejsou dostupné dostatečné údaje, které by svědčily ve prospěch jeho použití u těchto pacientů (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 SGLT-2 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 přerušování 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). Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Zahájení terapie empagliflozinem u pacientů ve věku 85 let a starších se nedoporučuje (viz bod 4.2).

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 přerušování léčby empagliflozinem.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetes mellitus užívajících inhibitory SGLT2 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 inhibítozem 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).

Chronické onemocnění ledvin

V léčbě diabetu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) s albuminurií i bez albuminurie byly získány určité zkušenosti. Léčba empagliflozinem může být přínosnější pro pacienty s albuminurií.

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.

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

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 různých izoform 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 OAT3, 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.

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 studie EMPEROR-Reduced bylo zařazeno 3 730 pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí léčených empagliflozinem v dávce 10 mg nebo placebem. Přibližně polovina pacientů měla diabetes mellitus II. typu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla hypovolemie (empagliflozin 10 mg: 10,6 %, placebo: 9,9 %). Závažná hypoglykemie (příhody vyžadující asistenci druhé osoby) byla pozorována pouze u pacientů s diabetem mellitus.

Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. Ve studii srdečního selhání EMPEROR-Reduced nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v následující tabulce (viz tabulka 2) 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: 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
<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) ^{b,*}
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem) ^a	Žízeň		Diabetická 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	
<i>Vyšetření</i>		Zvýšené sérové lipidy ^a	Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace ^a Zvýšený hematokrit ^a	

^adalší informace viz podbody v dalším textu

^bVe studii u pacientů se srdečním selháním EMPEROR-Reduced byl pozorován jeden případ ($< 0,1\%$) nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierovy gangrény) u pacienta se srdečním selháním a diabetes mellitus léčeného empagliflozinem.

*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 přídavné léčby k metforminu a derivátům sulfonylurey (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), u přídavné 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 přídavné 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 studii u pacientů se srdečním selháním EMPEROR-Reduced byla pozorována podobná frekvence hypoglykemie i při použití formou přídavné léčby k derivátu sulfonylurey nebo k inzulinu (empagliflozin 10 mg: 4,2 %, placebo: 4,6 %).

Významná hypoglykemie (příhody vyžadující léčbu)

Nebyl pozorován zvýšený výskyt významné hypoglykemie u empagliflozinu oproti placebo v monoterapii, jako přídavná léčba k metforminu, jako přídavná léčba k metforminu a derivátu sulfonylurey, jako přídavná léčba k pioglitazonu s metforminem nebo bez metforminu, přídavná léčba k linagliptinu a metforminu, jako přídavná 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 přídavné léčby k bazálnímu inzulinu 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 inzulin; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % po dobu 78 týdnů hodnocení) a přídavné léčby k vícedenním dávkám inzulinu s metforminem nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 0,5 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % během počátečních 18 týdnů léčby, když inzulin nebylo možné upravit; empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % během 52týdenního klinického hodnocení).

Ve studii u pacientů se srdečním selháním EMPEROR-Reduced byla závažná hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus pozorována pouze při použití formou přídavné léčby k derivátu sulfonylurey nebo k inzulinu (empagliflozin 10 mg: 1,2 %, placebo: 1,5 %).

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 placebo (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 studii u pacientů se srdečním selháním EMPEROR-Reduced byla frekvence těchto infekcí při léčbě empagliflozinem v porovnání s placebem zesílená u pacientů s diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 1,9 %, placebo: 0,4 %) než u pacientů bez diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 1,4 %, placebo: 0,9 %).

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 placebo (1,4 %). Časté močení bylo mírné až středně závažné intenzity. Frekvence hlášení nykturie byla podobná u placebo a empagliflozinu (<1 %).

Ve studii u pacientů se srdečním selháním EMPEROR-Reduced bylo častější močení pozorováno v podobné frekvenci u pacientů léčených empagliflozinem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (empagliflozin 10 mg: 0,7 %, placebo 0,4 %).

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.

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 vrátili k výchozím hodnotám.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 5000krát 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 a snížení aktivity sympatiků.

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 dvojité 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 HbA_{1c}, 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 HbA_{1c} pod 7 % a u nižšího počtu pacientů bylo nutné použít záchrannou terapii glykemie než po podání empagliflozinu v dávce 10 mg a placebo. Vyšší výchozí HbA_{1c} byl spojen s výraznějším poklesem HbA_{1c}. 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 dvojité 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 HbA_{1c} oproti placebu (tabulka 3) a klinicky významnému snížení FPG.

V předem definované analýze pacientů ($N=201$) s výchozí HbA_{1c} $\geq 8,5$ % vedla léčba k poklesu HbA_{1c} 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 placebo.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované pokračovací fázi této studie přetrvávalo snížení HbA_{1c}, tělesné hmotnosti a krevního tlaku až 76 týdnů.

Tabulka 3: 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 placebu 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 placebu 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 placebu 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 glykemie.

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 přídatná terapie k metforminu, derivátu sulfonylurey, pioglitazonu

Podání empagliflozinu jako přídatné 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 placebu (tabulka 4). Dále vedlo v porovnání s placebem ke klinicky významnému snížení FPG, systolického a diastolického krevního tlaku.

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

Tabulka 4: 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	-1,4	-4,1	-3,5

hodnotám ¹			
Rozdíl oproti placebu 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 placebu 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 placebu 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 placebu 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 1000 mg; 12,5 mg a 500 mg a 12,5 mg a 1000 mg podávaných dvakrát denně) poskytla statisticky významná zlepšení HbA1c (tabulka 5) a vedla k výraznějším snížením FPG (v porovnání s jednotlivými látkami) a tělesné hmotnosti (v porovnání s metforminem).

Tabulka 5: 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 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez met	1000 mg	2000 mg
n	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
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 6). Navíc empagliflozin způsobil v porovnání s placebem klinicky významná snížení FPG, systolického a diastolického krevního tlaku.

Tabulka 6: 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 eGRF (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 glykemie při monoterapii metforminem, vedla léčba empagliflozinem dávkovaným jednou denně k významnějšímu snížení HbA1c (tabulka 7) 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 7: Výsledky účinnosti po 104 týdnech ve studii s aktivní kontrolou porovnávající empagliflozin a glimepirid jako přídatnou 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 8).

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 8: 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 placebu 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 placebu 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 placebu 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 placebu ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

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 dvojitě 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 9).

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 9: Výsledky účinnosti v 18. a 78. týdnu v placebem kontrolované studii empagliflozinu jako přídatné 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 přídatné léčby k jiným antidiabetikům u pacientů s poruchou funkce ledvin byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 52 týdnů. Léčba empagliflozinem vedla ve 24. týdnu ke statisticky významnému snížení HbA1c (tabulka 10) a klinicky významnému zlepšení FPG v porovnání s placebem. Zlepšení HbA1c, tělesné hmotnosti a krevního tlaku přetrvávalo až 52 týdnů.

Tabulka 10: 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 placebu 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 placebu 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 placebu 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 přídavné 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: 2342, 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 % inzulinem 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 glykémie 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 zlepšením celkovým přežitím (Tabulka 11). 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 11: 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

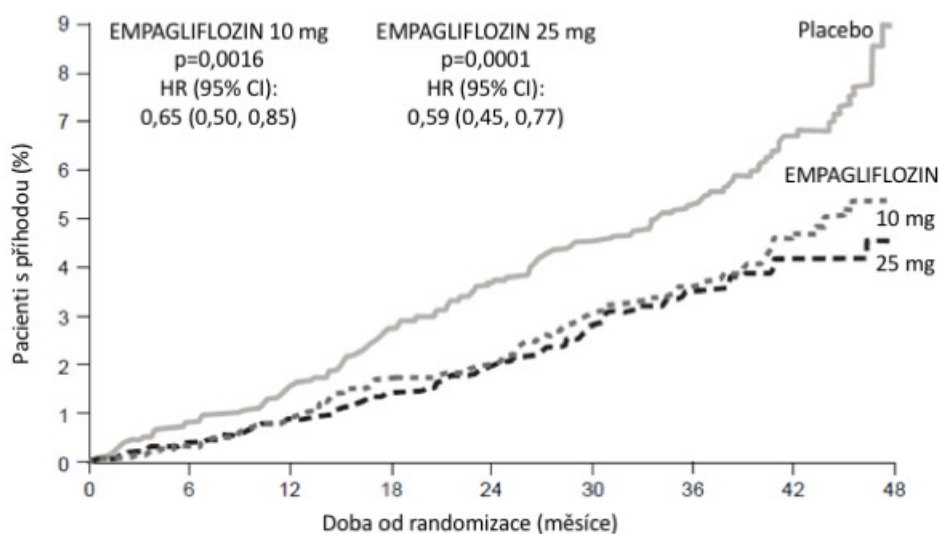
^a Léčený soubor (TS), tj. pacienti, kterým byla podána nejméně jedna dávka hodnoceného přípravku

^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 placebu



Počet v ohrožení	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

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 sulfonylurey, 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

Přídatná léčba empagliflozinem k metforminu nebo metforminu s derivátem sulfonylurey vedla ke klinicky významnému snížení hladin glukózy 2 hodiny postprandiálně (toleranční test) ve 24. týdnu (přídatná léčba k metforminu: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, přídatná léčba k metforminu a derivátu sulfonylurey: 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. týdnu; 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 12). Léčba empagliflozinem vedla ke snížení TKs a TKd vsedě.

Tabulka 12: 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

U 3 730 pacientů s chronickým srdečním selháním (stupeň II-IV dle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) a sníženou ejekční frakcí (LVEF \leq 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-nepřilysinu (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 %) \geq 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 13, obrázek 2 a 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	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

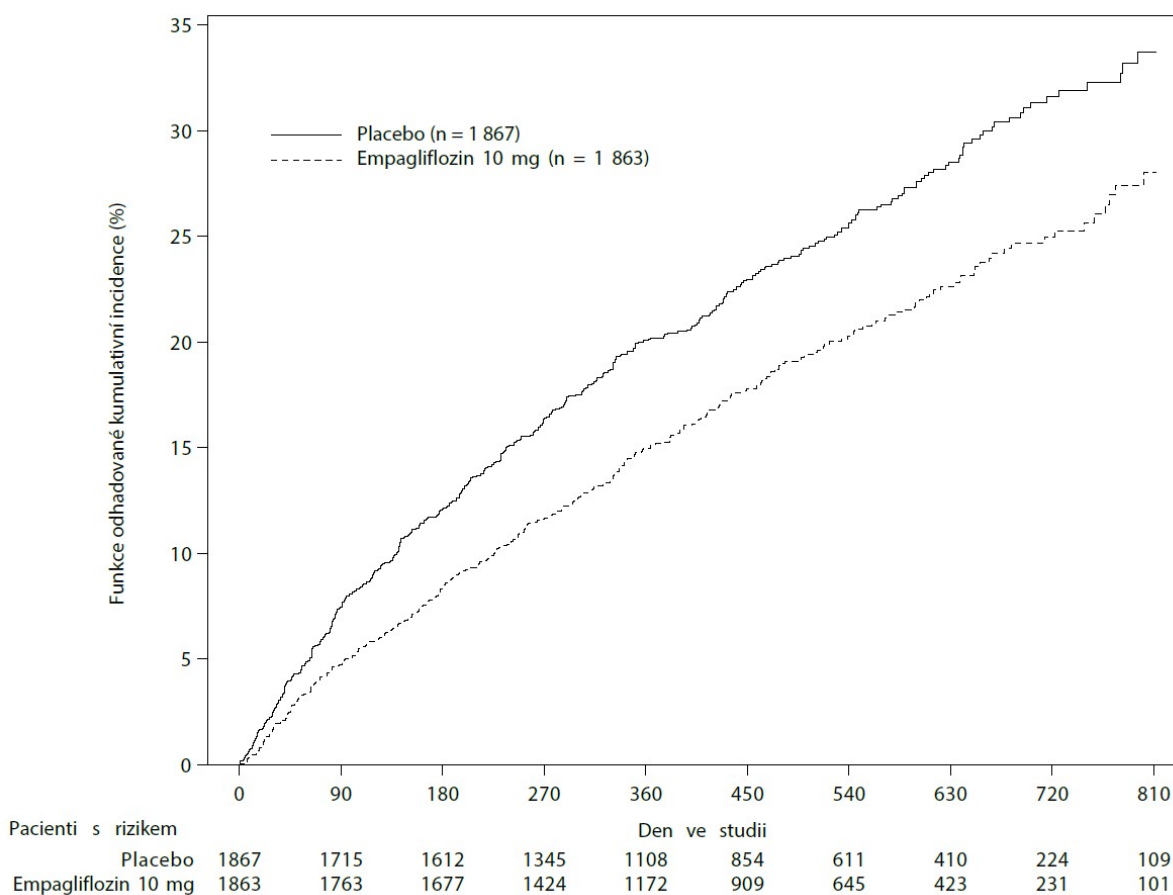
Rozdíl ve výsledku léčby vůči placebu (95% CI)		1,73 (1,10; 2,37)
p-hodnota		p < 0,0001

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 případy 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 placeba a -3,02 ml/min/1,73 m² u empagliflozinu. Zaznamenaná hodnota představuje krátkodobý vliv na eGFR, sklon představuje dlouhodobý vliv.

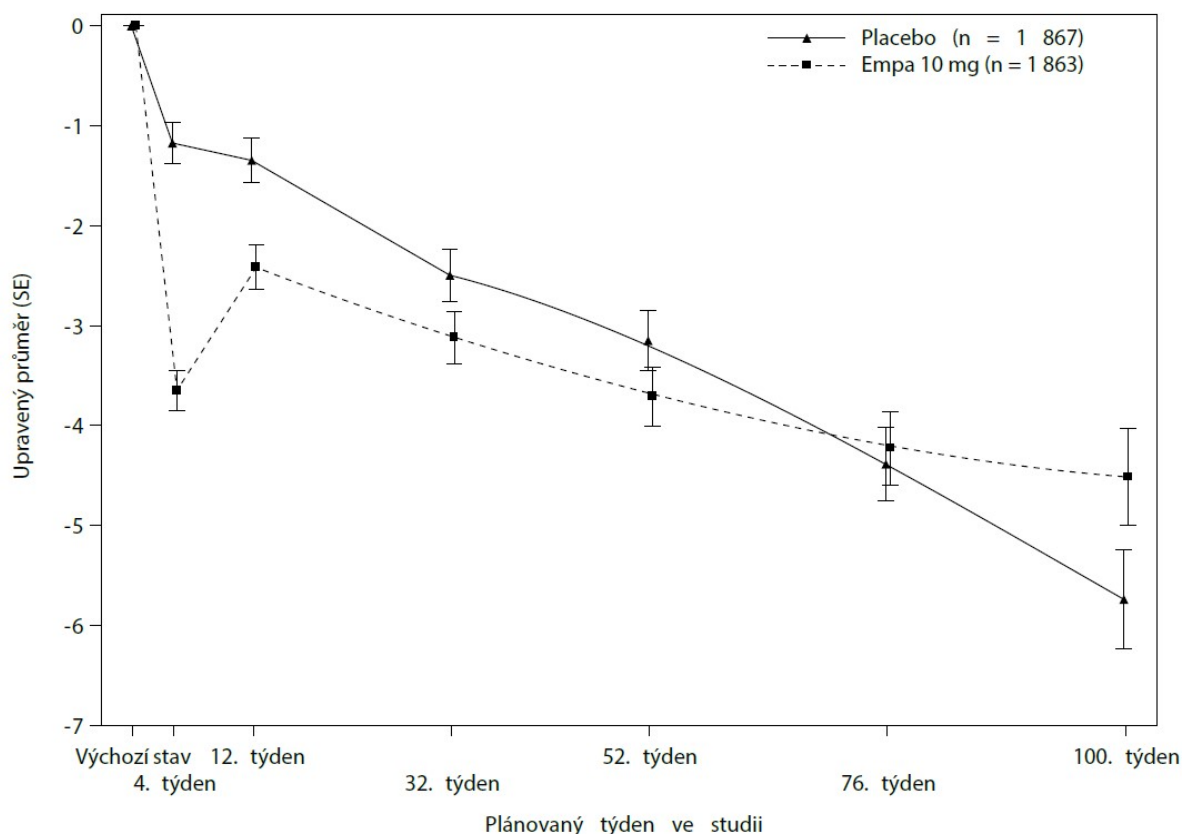
Obrázek 2 Doba do první posouzené příhody (KV úmrtí nebo HHF)



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 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).

Během léčby byl pokles eGFR v průběhu času pomalejší ve skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem (obrázek 3). Léčba empagliflozinem 10 mg významně snižovala míru poklesu eGFR (tabulka 13) a účinek byl konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách. U pacientů léčených empagliflozinem došlo k počátečnímu poklesu eGFR, po vysazení léčby se však hodnota eGFR vrátila k výchozí hodnotě, což svědčí ve prospěch úvahy, že v krátkodobém účinku empagliflozinu na eGFR hrají roli hemodynamické změny.

Obrázek 3 Změna eGFR v průběhu času*



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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jardiance u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s diabetem II. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jardiance u všech podskupin pediatrické populace se srdečním selháním (informace o použití u dětí 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 1870 nmol.h/l, respektive 259 nmol/l a při podávání empagliflozinu 25 mg jednou denně 4740 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 ($eGFR < 30 - < 90$ ml/min/1,73 m²) a pacientů se selháváním ledvin/v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD) 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/ESRD 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 diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých subjektů.

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 myši v dávkách až 1000 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 62násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. U samců myši vyvolával empagliflozin v dávce 1000 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

10/2021

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