

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 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

Kulatá, světle žlutá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami s vyražením „S25“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé (průměr tablety: 5,6 mm).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jardiance je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetes mellitus II. typu jako přídavná 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.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

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  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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).

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).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k mechanismu účinku je glykemická účinnost empagliflozinu závislá na funkci ledvin. U pacientů s  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl \geq 60$  ml/min není nutná úprava dávky.

Léčba empagliflozinem se nezahajuje u pacientů s  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl < 60$  ml/min. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin a jejichž  $eGFR$  je dlouhodobě nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl$  nižší než 60 ml/min, je dávku empagliflozinu třeba upravit na 10 mg jednou denně, či s touto dávkou pokračovat. Léčbu empagliflozinem je třeba ukončit u pacientů, jejichž  $eGFR$  je dlouhodobě nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo  $CrCl$  dlouhodobě nižší než 45 ml/min (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Empagliflozin se neužívá u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESRD) nebo u pacientů na dialýze, protože se neočekává, že by tento přípravek byl u těchto pacientů účinný (viz body 4.4 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. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nelze užívat dvojitou dávku ve stejný den.

## 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

Přípravek Jardiance se neužívá u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy.

##### Diabetická ketoacidóza

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčenými inhibitory SGLT2, včetně empagliflozinu, hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících 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 DKA pravděpodobnější při vyšších dávkách empagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy je nutno zvažovat v případě 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 DKA nebo u kterých byla DKA diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit.

Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu empagliflozinem znovu zahájit.

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

Mezi pacienty s vyšším rizikem DKA 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 DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA, nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost empagliflozinu u pacientů s diabetem I. typu nebyla dosud stanovena a empagliflozin se k léčbě pacientů s diabetem I. typu nesmí používat. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem I. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

##### Porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Jardiance se nezahajuje u pacientů s eGFR nižším než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl <60 ml/min. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin a jejichž eGFR je dlouhodobě nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl <60 ml/min, je dávku empagliflozinu třeba upravit na 10 mg jednou denně, či s touto dávkou pokračovat. Léčbu empagliflozinem je třeba ukončit u pacientů s eGFR dlouhodobě nižším než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl dlouhodobě nižším než 45 ml/min. Empagliflozin se nepoužívá u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESRD) nebo u pacientů na dialýze, protože se neočekává, že by přípravek byl u těchto pacientů účinný (viz body 4.2 a 5.2).

### Sledování funkce ledvin

Vzhledem k mechanismu účinku je glykemická účinnost empagliflozinu závislá na funkci ledvin. Je proto doporučeno následující sledování funkce ledvin:

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

### 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).

### 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).

### Riziko hypovolemie

Na základě mechanismu účinku inhibitorů SGLT-2 může osmotická diuréza související s terapeutickou 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.

### Infekce močových cest

V souhrnu placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických hodnocení v délce trvání 18 až 24 týdnů byla celková frekvence infekcí močových cest hlášených jako nežádoucí příhoda podobná u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 25 mg a placebem a vyšší u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 10 mg (viz bod 4.8). Frekvence komplikovaných infekcí močových cest (včetně závažných infekcí močových cest, pyelonefritidy nebo urosepsy) byla obdobná u pacientů léčených empagliflozinem v porovnání s placebem. U pacientů s komplikovanými infekcemi močových cest je však třeba zvážit přechodné přerušování léčby empagliflozinem.

### Amputace dolní končetiny

V probíhajících 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.

### Srdeční selhání

Zkušenost u třídy I-II podle New York Heart Association (NYHA) je omezená a z klinických studií není k dispozici žádná zkušenost s empagliflozinem u NYHA tříd III a IV. Ve studii EMPA-REG OUTCOME udávalo 10,1 % pacientů srdeční selhání v anamnéze. Snížení kardiovaskulárních úmrtí u těchto pacientů bylo srovnatelné s celkovou hodnocenou populací.

### Laboratorní vyšetření moči

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

### Laktóza

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli 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 na empagliflozin nebyl studován. Z důvodu možného snížení účinnosti je třeba se vyhnout souběžnému podávání se známými induktory enzymů ze skupiny UGT.

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 přípravky, 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.

#### **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

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).

## 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 ( $\geq 1/1000$  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 1: Nežádoucí účinky hlášené v placebem kontrolovaných studiích

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>
<i>Infekce a infestace</i>		Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu <sup>a</sup> Infekce močových cest <sup>a</sup>		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem) <sup>a</sup> .	Žízeň		Diabetická ketoacidóza <sup>*, b</sup>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Pruritus (generalizovaný)		
<i>Cévní poruchy</i>			Hypovolemie <sup>a</sup>	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Časté močení <sup>a</sup>	Dysurie	
<i>Vyšetření</i>		Zvýšené sérové lipidy <sup>c</sup>	Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace <sup>a</sup> Zvýšený hematokrit <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> další informace viz podbody v dalším textu

<sup>b</sup> odvozeno ze zkušeností po uvedení na trh

<sup>c</sup> Průměrné procentuální zvýšení vůči výchozímu stavu bylo 4,9 % pro empagliflozin 10 mg a 5,7 % pro 25 mg v porovnání s 3,5 % pro placebo u celkového cholesterolu, 3,3 % a 3,6 % oproti 0,4 % u HDL cholesterolu, 9,5 % a 10,0 % vůči 7,5 % u LDL cholesterolu a 9,2 % a 9,9 % oproti 10,5 % u triglyceridů v jednotlivých případech.

<sup>d</sup> Průměrné změny vůči výchozímu stavu u hematokritu byly 3,4 % pro 10 mg empagliflozinu a 3,6 % pro 25 mg empagliflozinu v porovnání s 0,1 % pro placebo. Ve studii EMPA-REG Outcome se hodnoty hematokritu vrátily k výchozím hodnotám po 30 dnech sledování od ukončení léčby.

\* 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 placeba 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).

#### *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: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % během počátečních 18 týdnů léčby, když inzulin nebylo možné upravit a během 52týdenního klinického hodnocení).

#### *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.

#### *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%).

#### *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 placebo, 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 placebo. 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 placebo (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 placebo (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.

### 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 (odpovídá 32násobku nejvyšší doporučené denní dávky) podávaných zdravým dobrovolníkům a opakované podávání až 100 mg empagliflozinu (odpovídá 4násobku nejvyšší doporučené denní dávky) 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, jiná antidiabetika, kromě inzulínů, ATC kód: A10BX12

### 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- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ). 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. Glukosurie, natriuréza a osmotická diuréza pozorované u empagliflozinu mohou přispívat ke zlepšení kardiovaskulárních paramterů.

### Klinická účinnost a bezpečnost

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 placebo. 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 placebo (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 placebo.

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<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

<sup>2</sup> Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

<sup>3</sup> 95% CI

<sup>4</sup> 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 dvojitě 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<sup>a</sup>

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

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

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

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

<sup>2</sup> Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

<sup>3</sup> 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 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<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Bez met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Bez met	1000 mg	2000 mg
n	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Výchozí hodnoty (průměr)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Srovnání s empa (95% CI) <sup>1</sup>	-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) <sup>1</sup>	-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

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

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

<sup>b</sup> V případě kombinace s metforminem byl podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

<sup>c</sup> 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

<b>Přídavná léčba k metforminu a linagliptinu 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
n	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,96	7,97	7,97
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	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
<b>Pacienti (%) dosahující HbA1c &lt;7 % při výchozím HbA1c ≥7 %<sup>2</sup></b>			
n	106	109	110
<b>Tělesná hmotnost (kg)<sup>3</sup></b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	82,3	88,4	84,4
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-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
<b>SBP (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	130,1	130,4	131,0
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Upravený průměr pro výchozí hodnotu

<sup>2</sup> Nehodnoceno z hlediska statistické významnosti, není součástí sekvenčního testování pro sekundární cílové parametry

<sup>3</sup> 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.

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

<sup>5</sup> Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem dostávali placebo plus linagliptin 5 mg s příslušnou dávkou metforminu

<sup>6</sup> 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 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 přídatnou léčbu k metforminu<sup>a</sup>

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

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

<sup>b</sup> Až 4 mg glimepiridu

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

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

<sup>1</sup> 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 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<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> 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 zasklepené, 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<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

<sup>2</sup> 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: 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 m<sup>2</sup>, 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 snižování 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).

Účinnost v prevenci kardiovaskulární mortality nebyla přesvědčivě zjištěna u uživatelů inhibitorů 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<sup>a</sup>

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

KV = kardiovaskulární, IM = infarkt myokardu

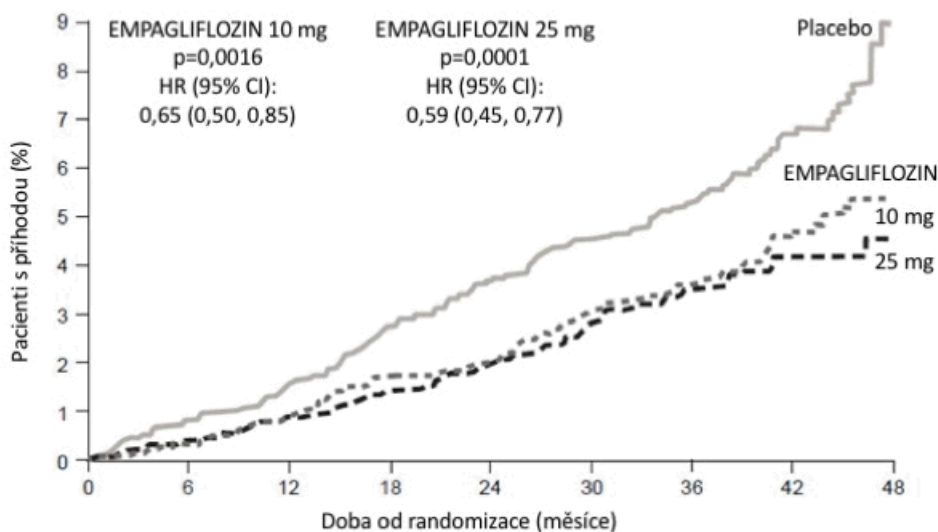
<sup>a</sup> Léčený soubor (TS), tj. pacienti, kterým byla podána nejméně jedna dávka hodnoceného přípravku

<sup>b</sup> 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-REGOUTCOME

### 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

### Plazmatické hladiny glukózy na lačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích vedla léčba empagliflozinem podávaným v monoterapii nebo jako přídavná 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

Přídavná léčba empagliflozinem k metforminu nebo metforminu s derivátem sulfonylurey vedla ke klinicky významnému snížení hladin glukózy 2 hodiny postprandiálně (toleranční test) ve 24. týdnu (přídavná léčba k metforminu: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, přídavná 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 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<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Analýza celého souboru (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie byly cenzurovány

<sup>2</sup> Průměr upravený dle výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie nebo po změně antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

<sup>4</sup> Průměr upravený dle výchozího TKs, výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

<sup>5</sup> 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.

## 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).

## **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, respektive 259 nmol/l a při podávání empagliflozinu 25 mg jednou denně 4740 nmol.h, 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 m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> o 5,82 %, 10,4 %, respektive 17,3 % nižší než u subjektů s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *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/m<sup>2</sup> o 13,5 % vyšší než u pacientů ostatních ras s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

Nebyly provedeny žádné studie charakterizující farmakokinetiku empagliflozinu u pediatrických pacientů.

### **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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

#### 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

## **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 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Řecko

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 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

Použitelné do:

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jardiance 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 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

Použitelné do:

**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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

#### **Přečtěte si pozorně celou 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**

Přípravek Jardiance obsahuje léčivou látku empagliflozin, který působí tak, že brání působení bílkoviny přítomné v ledvinách a nazývané sodíko-glukózový kotransportér 2 (SGLT2). SGLT2 zabraňuje tomu, aby byla glukóza vyloučena močí tak, že ji absorbuje do krevního řečiště ve chvíli, kdy je krev filtrována v ledvinách. Tím, že brání působení této bílkoviny, vede tento léčivý přípravek k odstraňování glukózy (krevního cukru), sodíku (soli) a vody močí. Hladina glukózy v krvi, která je kvůli Vaší cukrovce II. typu příliš vysoká, poklesne.

- Přípravek Jardiance se používá k léčbě diabetu II. typu u dospělých pacientů (ve věku 18 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.

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

#### **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 inzulinu, který je třeba ke kontrole hladin glukózy ve Vaší krvi, a Vaše tělo není schopné efektivně využívat svůj vlastní inzulin. 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.



## 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

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

- o tom, jak můžete předejít dehydrataci
- jestliže máte „cukrovku I. typu“. Tento typ cukrovky obvykle začíná, když je člověk mladý a jeho tělo nevytváří inzulín.
- 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 „diabetické ketoacidózy“ – problému, který se může při cukrovce objevit v důsledku zvýšených hladin „ketolátek“ v moči nebo krvi, které se zjistí laboratorními testy. Riziko rozvoje diabetické 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.
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin - lékař Vás možná požádá, abyste užíval(a) jiný lék.
- jestliže Vám je 75 let nebo více, neboť zvýšené vylučování moči, které tento přípravek vyvolává, může ovlivnit rovnováhu tekutin ve Vašem těle a zvýšit riziko nadměrného odvodnění (dehydratace). Možné příznaky jsou popsány v bodě 4, „Možné nežádoucí účinky“ pod názvem „dehydratace“.
- jestliže Vám je 85 let nebo více, přípravek Jardiance byste vůbec neměl(a) začít užívat.
- jestliže zvracíte, máte průjem nebo teplotu nebo jestliže nejste schopni (schopna) jíst nebo pít. V těchto situacích může docházet k dehydrataci. 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.
- 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.

### Péče o nohy

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

### 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 se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let, 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 léčivý přípravek, který odstraňuje vodu z těla (diuretikum). Lékař Vás možná vyzve, abyste přestal(a) užívat přípravek Jardiance. Možné příznaky nadměrné ztráty tělesných tekutin jsou popsány v bodě 4, „Možné nežádoucí účinky“.
- jestliže užíváte jiné léčivé přípravky, které snižují množství cukru ve Vaší krvi, jako je inzulín nebo „sulfonylurea“. Lékař možná bude chtít snížit dávku těchto ostatních léčivých přípravků, abyste neměl(a) příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie).

### **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 inzulínem může vést k tomu, že budete mít příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie), což se může projevit třesem, pocením a poruchami zraku a může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže budete mít při užívání přípravku Jardiance pocit točení hlavy, neřídte 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.

## **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**

- Počáteční dávka přípravku Jardiance je jedna 10mg tableta jednou denně. Váš lékař rozhodne, zda je dávku třeba zvýšit na 25 mg jednou denně.
- 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.

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.

Dieta a tělesné cvičení mohou Vašemu tělu pomoci, 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.
- Nezdvójnasobujte 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. Jestliže 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:**

##### **Diabetická ketoacidóza, vzácný výskyt (může postihovat až 1 z 1000 lidí)**

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

- zvýšené hladiny „ketolátek“ 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 odpočívajte.

##### **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 méně často (může postihovat až 1 ze 100 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
- žízeň
- krevní testy mohou vykázat změny koncentrací krevního tuku (cholesterol) v krvi

Méně časté

- obtížné močení nebo bolest při vyprazdňování močového měchýře
- krevní testy mohou vykázat změny související s funkcí ledvin (kreatinin nebo močovina)
- krevní testy mohou vykázat zvýšení počtu červených krvinek v krvi (hematokrit).

### **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 za „Použitelné do:“ a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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, 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 Ελλάς Α.Ε.  
 5th km Paiania – Markopoulo  
 Koropi Attiki, 19400  
 Řecko

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

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

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 Ellas A.E.

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 SAS

Tél: +33 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 37 473 922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

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 Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, 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 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
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 Ellas A.E.  
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**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 1256 315 000

**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**



## Vědecké závěry

Inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2) se používají spolu s dietou a cvičením u pacientů s diabetem 2. typu, a to samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky.

V březnu 2016 držitel rozhodnutí o registraci informoval agenturu EMA, že během probíhající studie kardiovaskulárních (KV) příhod s názvem CANVAS sponzorované držitelem rozhodnutí o registraci bylo zjištěno, že ve srovnání s placebem byl u pacientů užívajících kanagliflozin zaznamenán přibližně dvojnásobný nárůst amputací dolních končetin. Navíc z analýzy probíhající studie ledvinných funkcí CANVAS-R zahrnující podobnou populaci jako studie CANVAS vyplývá číselný nepoměr s ohledem na amputace.

V návaznosti na údaje předložené agentuře EMA nezávislý výbor pro sledování dat (IDMC) pro studie CANVAS a CANVAS-R, který má přístup ke všem odslepeným údajům o kardiovaskulárních výsledcích a bezpečnosti, doporučil, aby studie pokračovala, aby bylo přijato opatření k minimalizaci možného rizika a aby byli účastníci studie o tomto riziku adekvátně informováni.

Evropská komise (EK) dne 15. dubna 2016 zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC byl vyzván, aby posoudil vliv léčivých přípravků obsahujících kanagliflozin na poměr přínosů a rizik, aby posoudil, zda se jedná o problematiku související s lékovou třídou a aby do 31. března 2017 vydal doporučení o tom, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci ponechána, pozměněna, pozastavena nebo stažena a zda jsou nutná předběžná opatření k zajištění bezpečného a účinného používání těchto léčivých přípravků.

Dne 2. května 2016 bylo rozesláno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům s cílem informovat zdravotníky o tom, že v klinické studii kanagliflozinu byl zaznamenán dvojnásobně vyšší výskyt amputací dolních končetin (především prstů). Kromě toho byla zdůrazněna nutnost poučit pacienty o důležitosti běžné preventivní péče o nohy. Ve sdělení byli zdravotníci rovněž požádáni, aby zvážili přerušeni léčby u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci.

Kromě toho výbor PRAC dospěl k názoru, že nelze vyloučit účinek lékové třídy vzhledem k tomu, že všechny inhibitory SGLT2 mají stejný mechanismus účinku, že potenciální mechanismus vedoucí ke zvýšenému riziku amputace je neznámý a že základní příčinu specifickou pro léčivé přípravky obsahující pouze kanagliflozin nelze v tuto chvíli identifikovat. Proto Evropská komise požádala dne 6. července 2016 o rozšíření stávajícího postupu na všechny registrované přípravky třídy inhibitorů SGLT2.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Po zvážení všech dostupných údajů byl výbor PRAC toho názoru, že přibývajících údaje týkající se amputace ve studiích CANVAS a CANVAS-R potvrzují zvýšené riziko amputace v souvislosti s kanagliflozinem. Je nepravděpodobné, že rozdíl v riziku amputace zaznamenaný v souvislosti s kanagliflozinem ve srovnání s placebem je náhodným zjištěním. Výbor PRAC rovněž vzal v úvahu, že údaje o amputacích z klinických studií a po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo že byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený.

Výbor PRAC byl také toho názoru, že v současné době není možné s ohledem na riziko amputace stanovit základní příčinu pozorovaných odchylek, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy. Všechny přípravky této třídy mají stejný mechanismus účinku a základní mechanismus specifický pro kanagliflozin nebyl potvrzen. Mechanismus účinku, jenž by umožnil pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je tedy stále nejasný.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené amputační riziko je zřejmé zatím pouze u kanagliflozinu, nicméně v současné době stále probíhá velká studie kardiovaskulárních výsledků (DECLARE) pro dapagliflozin a v dokončené rozsáhlé studii kardiovaskulárních výsledků (EMPA-REG) pro empagliflozin nebyly amputace systematicky zaznamenávány. Proto není v současné době možné určit, zda je zvýšené riziko amputací účinek třídy, či nikoliv.

Proto po zhodnocení veškerých předložených údajů a s ohledem na výše uvedené skutečnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro výše uvedené léčivé přípravky zůstává příznivý, nicméně změny v informaci o přípravku pro všechny registrované inhibitory SGLT2 ve smyslu uvedení informací o riziku amputací dolních končetin a uvedení dalších farmakovigilančních činností v RMP je nevyhnutelné. Studie CANVAS a CANVAS-R a studie CREDENCE a DECLARE budou podle plánu dokončeny v letech 2017, resp. 2020. Konečná analýza těchto studií po odslepení poskytne další informace o přínosu/riziku inhibitorů SGLT2, a to zejména riziku amputací dolních končetin.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k těmto důvodům:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravky uvedené v příloze A;
- výbor PRAC vyhodnotil celkové údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s rizikem amputace dolní končetiny u pacientů s diabetem mellitus 2. typu léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu 2 (SGLT2);
- výbor PRAC dospěl k názoru, že dostupné údaje o amputaci ze studií CANVAS a CANVAS-R potvrzují, že léčba kanagliflozinem může přispívat ke zvýšenému riziku amputace dolní končetiny – zejména prstů;
- výbor PRAC byl také toho názoru, že mechanismus účinku umožňující pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je stále nejasný;
- výbor PRAC dospěl k názoru, že v současné době není možné určit základní příčinu pozorovaných odchylek ohledně amputačního rizika, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy;
- výbor PRAC poznamenal, že údaje o amputacích z klinických studií a dozoru po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený;
- výbor PRAC tedy uvedl, že riziko může spočívat v možném účinku třídy;
- vzhledem k tomu, že kromě obecných rizikových faktorů amputace, které se na příhodách mohly podílet, nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory, výbor PRAC doporučil v rámci obecných doporučení pro prevenci amputace poučit pacienty o běžné preventivní péči o nohy a udržování dostatečné hydratace;
- výbor PRAC byl tedy toho názoru, že riziko amputace dolní končetiny by mělo být zahrnuto do informací o přípravku pro všechny přípravky uvedené v příloze A s upozorněním pro zdravotníky a pacienty zdůrazňujícím běžnou preventivní péči o nohy. Upozornění týkající se kanagliflozinu obsahuje také informace, že u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci, je možné zvážit přerušování léčby. Do informace o přípravku pro

kanagliflozin byly jako nežádoucí účinek přípravku rovněž zahrnuty amputace dolních končetin (především prstů);

- výbor PRAC měl rovněž za to, že dodatečné informace o případech amputací by měly být shromažďovány prostřednictvím příslušných formulářů záznamů (CRF) pro klinická hodnocení, navazujících dotazníků pro případy po uvedení přípravku na trh, využívání seznamů upřednostňovaných termínů společné terminologie MedDRA pro příhody předcházející amputaci, a příslušné meta-analýzy velkých studií, včetně studií kardiovaskulárních výsledků. Všechny plány řízení rizik by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány prostřednictvím vhodné variace, které mají být předloženy nejpozději do jednoho měsíce od rozhodnutí Evropské komise;

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících inhibitory SGLT2 uvedených v příloze A zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a v plánech řízení rizik budou zohledněny další farmakovigilanční aktivity.

Výbor PRAC proto doporučil, že změna podmínek rozhodnutí o registraci pro výše uvedené léčivé přípravky uvedené v příloze A, jejichž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC, je opodstatněná.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

### **Celkový závěr**

Výbor CHMP tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v registraci pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.