

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Jardiance 10 mg filmom obalené tablety

Jardiance 25 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jardiance 10 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg empagliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje monohydrát laktózy, čo zodpovedá 154,3 mg bezvodovej laktózy.

Jardiance 25 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 25 mg empagliflozínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje monohydrát laktózy, čo zodpovedá 107,4 mg bezvodovej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Jardiance 10 mg filmom obalené tablety

Okrúhla, bledožltá, bikonvexná filmom obalená tableta so šikmými hranami s vyrazeným „S10“ na jednej strane a logom Boehringer Ingelheim na druhej strane (priemer tablety: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmom obalené tablety

Oválna, bledožltá, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným „S25“ na jednej strane a logom Boehringer Ingelheim na druhej strane (dĺžka tablety: 11,1 mm, šírka tablety: 5,6 mm).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Jardiance je indikovaný u dospelých na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a pohybovej aktivite

- ako monoterapia, ak sa metformín považuje z dôvodu neznášanlivosti za nevhodný
- ako prídavná liečba k iným liekom na liečbu diabetes

Výsledky štúdie týkajúce sa kombinácií, účinkov na kontrolu glykémie a kardiovaskulárnych príhod, ako aj skúmaných populácií nájdete v časti 4.4, 4.5 a 5.1.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Pri monoterapii a prídavnej kombinovanej liečbe inými liekmi na liečbu diabetes je odporúčaná začiatočná dávka 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne. U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín v dávke 10 mg jedenkrát denne, majú eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa dávka môže zvýšiť na 25 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 25 mg (pozri nižšie a časť 4.4).

Ak sa empagliflozín používa v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo s inzulínom, na zníženie rizika hypoglykémie sa môže zväziť nižšia dávka sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časti 4.5 a 4.8).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vzhľadom na mechanizmus účinku je glykemická účinnosť empagliflozínu závislá od funkcie obličiek. U pacientov s eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl  $\geq 60$  ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Empagliflozín sa nemá začať podávať pacientom s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl  $< 60$  ml/min. U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín a u ktorých eGFR trvalo klesá pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl pod 60 ml/min, sa má dávka empagliflozínu upraviť na 10 mg jedenkrát denne alebo sa má dávka 10 mg jedenkrát denne udržiavať. Empagliflozín sa má vysadiť, ak eGFR trvalo klesne pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl trvalo klesne pod 45 ml/min (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Empagliflozín sa nemá používať u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) ani u pacientov na dialýze, pretože sa nepredpokladá, že bude u týchto pacientov účinný (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene dochádza k zvýšenej expozícii empagliflozínu. Terapeutické skúsenosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené, a preto sa liek neodporúča používať v tejto populácii (pozri časť 5.2).

#### *Staršie osoby*

Na základe veku sa neodporúča žiadna úprava dávky. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa má vziať do úvahy zvýšené riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8). Vzhľadom na obmedzené terapeutické skúsenosti u pacientov vo veku 85 rokov a starších sa neodporúča začínať liečbu empagliflozínom (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť empagliflozínu u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla, prehltajú sa vcelku s vodou. Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie. V ten istý deň sa nemá užiť dvojnásobná dávka.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Všeobecné

U pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy sa Jardiance nemá používať.

### Diabetická ketoacidóza

Pri klinickom skúšaní a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane empagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach empagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zväžiť v prípade nešpecifických symptómov, ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba empagliflozínom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. V oboch prípadoch je možné liečbu empagliflozínom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby empagliflozínom sa majú zväžiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniiek (napr. pacienti trpiaci s diabetom typu 2 s nízkou hladinou C-peptidu alebo latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené, a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť empagliflozínu u pacientov s diabetom typu 1 sa nestanovili a empagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom typu 1. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom typu 1 liečených inhibítormi SGLT2.

### Porucha funkcie obličiek

Jardiance sa nemá začať podávať pacientom s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl < 60 ml/min. U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín a u ktorých je eGFR trvalo pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl < 60 ml/min, sa má dávka empagliflozínu upraviť na 10 mg jedenkrát denne alebo sa má dávka na 10 mg jedenkrát denne udržiavať. Empagliflozín sa má vysadiť, ak je eGFR trvalo pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl je trvalo pod 45 ml/min. Empagliflozín sa nemá používať u pacientov s ESRD ani u pacientov na dialýze, pretože sa nepredpokladá, že bude u týchto pacientov účinný (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Sledovanie funkcie obličiek

Vzhľadom na mechanizmus účinku je glykemická účinnosť empagliflozínu závislá od funkcie obličiek. Odporúča sa preto, aby sa funkcia obličiek zhodnotila nasledovne:

- pred začiatkom liečby empagliflozínom a pravidelne počas liečby, t.j. aspoň raz za rok (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2),
- pred začiatkom súbežnej liečby akýmkoľvek liekom, ktorý môže mať negatívny vplyv na funkciu obličiek.

#### Poškodenie pečene

Pri empagliflozíne sa v klinických štúdiách hlásili prípady poškodenia pečene. Príčinný vzťah medzi empagliflozínom a poškodením pečene sa nestanovil.

#### Zvýšený hematokrit

Pri liečbe empagliflozínom bolo pozorované zvýšenie hematokritu (pozri časť 4.8).

#### Staršie osoby

Účinok empagliflozínu na vylučovanie glukózy močom súvisí s osmotickou diurézou, ktorá môže ovplyvniť stav hydratácie. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa môže vyskytovať zvýšené riziko deplécie objemu. Pri vyššom počte týchto pacientov liečených empagliflozínom sa objavili nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8). Je preto potrebné venovať pozornosť ich príjmu tekutín v prípade súbežného podávania liekov, ktoré môžu spôsobiť depléciu objemu (napr. diuretiká, inhibitory ACE). Terapeutické skúsenosti u pacientov vo veku 85 rokov a starších sú obmedzené. V tejto populácii sa neodporúča začínať liečbu empagliflozínom (pozri časť 4.2).

#### Riziko deplécie objemu

Na základe mechanizmu účinku inhibítorov SGLT2 môže osmotická diuréza sprevádzajúca terapeutickú glukozúriu viesť k miernemu poklesu krvného tlaku (pozri časť 5.1). U pacientov, pre ktorých môže pokles krvného tlaku vyvolaný empagliflozínom predstavovať riziko, ako sú pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti užívajúci liečbu antihypertenzívami s hypotenziou v anamnéze alebo pacienti vo veku 75 rokov a starší, sa má preto postupovať opatrne.

V situáciách, ktoré môžu viesť k strate tekutín (napr. ochorenie gastrointestinálneho traktu), sa u pacientov užívajúcich empagliflozín odporúča pozorné sledovanie stavu objemu (napr. telesné vyšetrenie, merania krvného tlaku, laboratórne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. Kým nedôjde k náprave straty tekutín, má sa zväžiť dočasné prerušenie liečby empagliflozínom.

#### Infekcie močových ciest

V združení placebom kontrolovaných dvojito zaslepených štúdií v trvaní od 18 do 24 týždňov celková frekvencia výskytu infekcie močových ciest, ktorá sa hlásila ako nežiaduca udalosť, bola u pacientov liečených 25 mg empagliflozínu a placebom podobná a u pacientov liečených 10 mg empagliflozínu bola vyššia (pozri časť 4.8). Komplikované infekcie močových ciest (vrátane závažných infekcií močových ciest, pyelonefritídy alebo urosepsy) sa vyskytli v podobnej frekvencii u pacientov liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom. U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest sa má však zväžiť dočasné prerušenie liečby empagliflozínom.

#### Amputácie dolných končatín

Počas prebiehajúcich dlhodobých klinických štúdií s ďalším inhibítorom SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácií dolných končatín (primárne prsta na nohe). Nie je známe, či to predstavuje skupinový účinok. Ako u všetkých diabetických pacientov, je dôležité pacientov poučiť o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy.

#### Zlyhanie srdca

Skúsenosti so zlyhaním srdca triedy I.-II. podľa klasifikácie Newyorskej srdcovej asociácie (NYHA) sú obmedzené a v klinických štúdiách s empagliflozínom neexistujú žiadne skúsenosti so zlyhaním srdca triedy III.-IV. podľa klasifikácie NYHA. V štúdií EMPA-REG OUTCOME bolo u 10,1 % pacientov hlásené srdcové zlyhanie na začiatku štúdie. Zníženie kardiovaskulárneho úmrtia u týchto pacientov bolo v súlade s celkovou populáciou v štúdií.

### Laboratórne vyhodnotenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku lieku budú mať pacienti užívajúci Jardiance pozitívny výsledok vyšetrenia glukózy v moči.

### Laktóza

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózovo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakodynamické interakcie

#### Diuretiká

Empagliflozín môže prispieť k diuretickému účinku tiazidu a kľúčkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

#### Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu

Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu, ako sú sulfonylmočoviny, môžu zvýšiť riziko hypoglykémie. Na zníženie rizika hypoglykémie sa preto môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo liečiva podporujúceho vylučovanie inzulínu, ak sa používa v kombinácii s empagliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

### Farmakokinetické interakcie

#### Účinky iných liekov na empagliflozín

Údaje *in vitro* naznačujú, že primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu u ľudí je glukuronidácia prostredníctvom uridín 5'-difosfát glukuronyltransferázy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 a UGT2B7. Empagliflozín je substrát ľudských vychytávacích transportérov OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, ale nie OAT1 a OCT2. Empagliflozín je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Súbežné podávanie empagliflozínu s probenecidom, inhibítorom enzýmov UGT a OAT3, viedlo k 26 % zvýšeniu maximálnych plazmatických koncentrácií ( $C_{max}$ ) empagliflozínu a k 53 % zvýšeniu plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC). Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Účinok indukcie UGT na empagliflozín sa neskúmal. Má sa predísť súbežnému podávaniu so známymi induktormi enzýmov UGT z dôvodu možného rizika poklesu účinnosti.

Interakčná štúdia s gemfibrozilom, inhibítorom transportérov OAT3 a OATP1B1/1B3 *in vitro*, preukázala, že sa po súbežnom podaní zvýšila  $C_{max}$  empagliflozínu o 15 % a AUC o 59 %. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Inhibícia transportérov OATP1B1/1B3 v dôsledku súbežného podávania s rifampicínom viedla k 75 % zvýšeniu  $C_{max}$  a k 35 % zvýšeniu AUC empagliflozínu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Pri súbežnom podávaní verapamilu, inhibítora P-gp, a bez neho bola expozícia empagliflozínu podobná, čo naznačuje, že inhibícia P-gp nemá žiadny klinicky významný účinok na empagliflozín.

Interakčné štúdie naznačujú, že farmakokinetika empagliflozínu nebola ovplyvnená súbežným podávaním s metformínom, glimepiridom, pioglitazónom, sitagliptínom, linagliptínom, warfarínom, verapamilom, ramiprilom, simvastatínom, torasemidom a hydrochlórotiazidom.

### Účinky empagliflozínu na iné lieky

Na základe štúdií *in vitro* empagliflozín neinhibuje, neinaktivuje ani neindukuje izoformy CYP450. Empagliflozín neinhibuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 alebo UGT2B7. Liekové interakcie týkajúce sa hlavných izoform CYP450 a UGT s empagliflozínom a súbežne podávanými substrátmi týchto enzýmov sa preto považujú za nepravdepodobné.

Empagliflozín v terapeutických dávkach neinhibuje P-gp. Na základe štúdií *in vitro* sa považuje za nepravdepodobné, že by empagliflozín spôsoboval interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp. Súbežné podávanie digoxínu, substrátu P-gp, s empagliflozínom viedlo k 6 % zvýšeniu AUC a k 14 % zvýšeniu  $C_{max}$  digoxínu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Empagliflozín *in vitro* neinhibuje ľudské vychytávacie transportéry, ako sú OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, pri klinicky významných plazmatických koncentráciách a liekové interakcie so substrátmi týchto vychytávacích transportérov sa ako také považujú za nepravdepodobné.

Interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že empagliflozín nemá žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glimepiridu, pioglitazónu, sitagliptínu, linagliptínu, simvastatínu, warfarínu, ramiprilu, digoxínu, diuretík a perorálnych kontraceptív.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití empagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukazujú, že empagliflozín v neskorom štádiu gravidity prechádza placentou vo veľmi obmedzenom rozsahu, ale nenaznačujú priame ani nepriame účinky z hľadiska skorého embryonálneho vývoja. Štúdie na zvieratách však preukázali nežiaduce účinky na postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Jardiance počas gravidity.

### Dojčenie

O vylučovaní empagliflozínu do mlieka nie sú u ľudí k dispozícii žiadne údaje. Dostupné toxikologické údaje pri zvieratách preukázali vylučovanie empagliflozínu do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Jardiance sa nemá používať počas laktácie.

### Fertilita

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinku lieku Jardiance na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Jardiance má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov vykonali opatrenia na zabránenie hypoglykémii, najmä ak sa Jardiance používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

Do klinických štúdií na vyhodnotenie bezpečnosti empagliflozínu bolo zaradených celkovo 15 582 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, z ktorých 10 004 pacientov dostávalo empagliflozín buď osamote, alebo v kombinácii s metformínom, sulfonylmočovinou, pioglitazónom, inhibítormi DPP-4 alebo inzulínom.

Do 6 skúšaní kontrolovaných placebom a trvajúcich 18 až 24 týždňov bolo zaradených 3 534 pacientov, z ktorých 1 183 bolo liečených placebom a 2 351 empagliflozínom. Celková miera výskytu nežiaducich udalostí u pacientov liečených empagliflozínom bola podobná ako pri placebe.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hypoglykémia, ak sa liek používal so sulfonylmočovinou alebo inzulínom (pozri popis vybraných nežiaducich reakcií).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie klasifikované podľa triedy orgánových systémov a preferovaných termínov MedDRA hlásené u pacientov, ktorí v štúdiách kontrolovaných placebom dostávali empagliflozín, sú uvedené v tabuľke nižšie (tabuľka 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené v štúdiách kontrolovaných placebom

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
<i>Infekcie a nákazy</i>		vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov <sup>a</sup> infekcia močových ciest <sup>a</sup>		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hypoglykémia (pri užívaní so sulfonylmočovinou alebo inzulínom) <sup>a</sup>	smäd		Diabetická ketoacidóza <sup>*, b</sup>
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		pruritus (generalizovaný)		
<i>Poruchy ciev</i>			deplécia objemu <sup>a</sup>	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		časté močenie <sup>a</sup>	dysúria	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		zvýšená hladina lipidov v sére <sup>c</sup>	zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie <sup>a</sup> zvýšený hematokrit <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> Ďalšie informácie nájdete v podčastiach nižšie.

<sup>b</sup> vyplýva zo skúseností po uvedení lieku na trh

<sup>c</sup> Priemerné percentuálne nárasty v porovnaní s východiskovou hodnotou boli pri celkovom cholesterole 4,9 % pre 10 mg empagliflozínu a 5,7 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 3,5 % pre placebo, pri HDL-cholesterole 3,3 % pre 10 mg empagliflozínu a 3,6 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 0,4 % pre placebo a pri LDL-cholesterole 9,5 % pre 10 mg empagliflozínu a 10 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní so 7,5 % pre placebo, pri triglyceridoch 9,2 % pre 10 mg empagliflozínu a 9,9 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 10,5 % pre placebo.

<sup>d</sup> Priemerné zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou hematokritu boli 3,4 % pre 10 mg empagliflozínu a 3,6 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 0,1 % pre placebo. V štúdiu EMPA-REG Outcome sa hodnoty hematokritu vrátili k východiskovým hodnotám po kontrolnom období 30 dní od ukončenia liečby.

\* pozri časť 4.4



## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od základnej liečby v príslušných štúdiách a bola podobná pri empagliflozine a placebe vo forme monoterapie, prídavnej liečby k metformínu, prídavnej liečby k pioglitazónu s metformínom alebo bez neho, prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu a ako doplnok k bežnej liečbe a pri kombinácii empagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s pacientmi liečenými empagliflozínom a metformínom ako samostatnými zložkami. Zvýšená frekvencia sa zaznamenala v prípade, ak sa liek podával vo forme prídavnej liečby k metformínu a sulfonylmočovine (10 mg empagliflozínu: 16,1 %, 25 mg empagliflozínu: 11,5 %, placebo: 8,4 %), vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom alebo bez neho a so sulfonylmočovinou alebo bez nej (10 mg empagliflozínu: 19,5 %, 25 mg empagliflozínu: 28,4 %, placebo: 20,6 % počas úvodných 18 týždňov liečby, kedy nebolo možné upravovať dávku inzulínu; 10 mg empagliflozínu a 25 mg empagliflozínu: 36,1 %, placebo 35,3 % počas 78-týždňového skúšania) a vo forme prídavnej liečby k viacerým dávkam inzulínu s alebo bez metformínu (empagliflozín 10 mg: 39,8 %, empagliflozín 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % počas úvodnej 18-týždňovej liečby, keď nebolo možné upraviť inzulín, empagliflozín 10 mg: 51,1 %, empagliflozín 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % počas 52-týždňovej štúdie).

### Silná hypoglykémia (udalosti vyžadujúce pomoc)

Pri empagliflozine vo forme monoterapie, prídavnej liečby k metformínu, metformínu a sulfonylmočovine, prídavnej liečby k pioglitazónu s metformínom alebo bez neho, prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu, ako doplnok k bežnej liečbe a pri kombinácii empagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s pacientmi liečenými empagliflozínom a metformínom ako samostatnými zložkami sa v porovnaní s placebom nepozorovalo žiadne zvýšenie výskytu silnej hypoglykémie. Zvýšená frekvencia sa zaznamenala v prípade, ak sa liek podával vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom alebo bez neho a so sulfonylmočovinou alebo bez nej (10 mg empagliflozínu: 0 %, 25 mg empagliflozínu: 1,3 %, placebo: 0 % počas úvodných 18 týždňov liečby, kedy nebolo možné upravovať dávku inzulínu; 10 mg empagliflozínu: 0 %, 25 mg empagliflozínu: 1,3 %, placebo 0 % počas 78-týždňového skúšania) a vo forme prídavnej liečby k viacerým dávkam inzulínu s alebo bez metformínu (empagliflozín 10 mg: 1,6 %, empagliflozín 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % počas úvodnej 18-týždňovej liečby, keď nebolo možné upraviť inzulín a počas 52-týždňovej štúdie).

### Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov

U pacientov liečených empagliflozínom sa častejšie hlásila vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iné infekcie pohlavných orgánov (10 mg empagliflozínu: 4,0 %, 25 mg empagliflozínu: 3,9 %) v porovnaní s placebom (1,0 %). Tieto infekcie sa hlásili častejšie u žien liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom a odlišnosť vo frekvencii výskytu bola menej výrazná u mužov. Intenzita infekcií pohlavných orgánov bola mierna až stredne závažná.

### Zvýšená miera močenia

Zvýšená miera močenia (vrátane vopred definovanej polakizúrie, polyúrie a noktúrie) sa vo vyšších frekvenciách pozorovala u pacientov liečených empagliflozínom (10 mg empagliflozínu: 3,5 %, 25 mg empagliflozínu: 3,3 %) v porovnaní s placebom (1,4 %). Intenzita zvýšenej miery močenia bola mierna až stredne závažná. Frekvencia výskytu hlásenej noktúrie bola pri placebe a empagliflozine podobná (< 1 %).

### Infekcia močových ciest

Celková frekvencia výskytu infekcie močových ciest, ktorá sa hlásila ako nežiaduca udalosť, bola u pacientov liečených 25 mg empagliflozínu a placebom (7,0 % a 7,2 %) podobná a u pacientov liečených 10 mg empagliflozínu (8,8 %) bola vyššia. Podobne ako pri placebe, infekcia močových ciest sa hlásila častejšie pri empagliflozíne u pacientov s chronickými alebo opätovne sa vyskytujúcimi infekciami močových ciest v anamnéze. Závažnosť (mierna, stredne závažná, závažná) infekcie močových ciest bola podobná u pacientov liečených empagliflozínom a placebom. Infekcia močových ciest sa hlásila častejšie u žien liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom; u mužov sa neobjavil žiadny rozdiel.

### Deplécia objemu

Celková frekvencia výskytu deplécie objemu (vrátane vopred definovaných pojmov zníženého krvného tlaku (ambulantne), zníženého systolického krvného tlaku, dehydratácie, hypotenzie, hypovolémie, ortostatickej hypotenzie a synkopy) bola u pacientov liečených empagliflozínom (10 mg empagliflozínu: 0,6 %, 25 mg empagliflozínu: 0,4 %) a placebom (0,3 %) podobná. U pacientov vo veku 75 rokov a starších liečených 10 mg empagliflozínu (2,3 %) alebo 25 mg empagliflozínu (4,3 %) bola frekvencia výskytu deplécie objemu v porovnaní s placebom (2,1 %) zvýšená.

### Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie

Celková frekvencia výskytu pacientov so zvýšenou hladinou kreatinínu v krvi a poklesom glomerulárnej filtrácie bola podobná pri empagliflozíne a placebe (nárast kreatinínu v krvi: empagliflozín 10 mg 0,6 %, empagliflozín 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %, pokles glomerulárnej filtrácie: empagliflozín 10 mg 0,1 %, empagliflozín 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Úvodné nárasty kreatinínu a úvodné poklesy odhadovanej glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených empagliflozínom boli vo všeobecnosti dočasné pri kontinuálnej liečbe alebo vratné po prerušení liečby liekom.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Jednorazové dávky až do 800 mg empagliflozínu (čo zodpovedá až 32-násobku najvyššej odporúčanej dennej dávky) u zdravých dobrovoľníkov a opakované denné dávky až do 100 mg empagliflozínu (čo zodpovedá 4-násobku najvyššej odporúčanej dennej dávky) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu nepreukázali v kontrolovaných klinických štúdiách žiadny toxický účinok. Empagliflozín zvýšil vylučovanie glukózy močom, čo viedlo k zvýšeniu objemu moču. Pozorované zvýšenie objemu moču nebolo závislé od dávky a nie je klinicky významné. U ľudí neexistujú žiadne skúsenosti s dávkami nad 800 mg.

### Liečba

V prípade predávkovania sa má začať s liečbou, ktorá je primeraná klinickému stavu pacienta. Odstránenie empagliflozínu hemodialýzou sa neskúmalo.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10BX12

#### Mechanizmus účinku

Empagliflozín je reverzibilný, vysoko účinný ( $IC_{50}$  1,3 nmol) a selektívny kompetitívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2). Empagliflozín neinhibuje iné transportéry glukózy, ktoré sú dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je 5 000-násobne selektívnejší pre SGLT2 v porovnaní so SGLT1, hlavným transportérom zodpovedným za vstrebávanie glukózy v čreve. SGLT2 je vo vysokej miere exprimovaný v obličkách, zatiaľ čo jeho expresia v ostatných tkanivách nedochádza alebo je veľmi nízka. Ako hlavný transportér zodpovedá za reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hyperglykémiou sa prefiltruje a reabsorbuje vyššie množstvo glukózy.

Empagliflozín zlepšuje kontrolu glykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu znížením reabsorpcie glukózy v obličkách. Množstvo glukózy vylúčené obličkami prostredníctvom tohto mechanizmu vylučovania glukózy do moču závisí od koncentrácie glukózy v krvi a GFR. Inhibícia SGLT2 u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hyperglykémiou vedie k rozsiahlemu vylučovaniu glukózy do moču. Úvodné podávanie empagliflozínu navyše zvyšuje vylučovanie sodíka, čo spôsobuje osmotickú diurézu a zníženie intravaskulárneho objemu.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vylučovanie glukózy močom zvýšilo okamžite po prvej dávke empagliflozínu a pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania. Zvýšené vylučovanie glukózy močom sa na konci 4-týždňového obdobia liečby udržalo, pričom priemer bol približne 78 g/deň. Zvýšené vylučovanie glukózy močom viedlo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu k okamžitému zníženiu plazmatickej hladiny glukózy.

Empagliflozín zlepšuje plazmatickú hladinu glukózy nalačno a aj po jedle. Mechanizmus účinku empagliflozínu nie je závislý od funkcie beta buniek a dráhy inzulínu a to prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie. Zaznamenalo sa zlepšenie náhradných ukazovateľov funkcie beta buniek vrátane hodnotenia pomocou modelu homeostázy  $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ , HOMA- $\beta$ ). Navyše vylučovanie glukózy močom spúšťa úbytok kalórií spojený s úbytkom telesného tuku a znížením telesnej hmotnosti. Glukozúria pozorovaná pri empagliflozíne je spojená s diurézou, ktorá môže prispievať k pretrvávajúcemu a stredne závažnému zníženiu krvného tlaku. Glukosúria, nátriúria a osmotická diuréza pozorované pri empagliflozíne môžu prispievať k zlepšeniu kardiovaskulárnych účinkov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie a zníženie kardiovaskulárnych ochorení a úmrtnosti sú neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetes 2. typu.

Glykemická účinnosť a kardiovaskulárne účinky boli hodnotené v 12 dvojito zaslepených, placebom a aktívne kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa celkovo liečilo 14 663 pacientov s diabetes mellitus typu 2, z ktorých 9 295 dostávalo empagliflozín (10 mg empagliflozínu: 4 165 pacientov; 25 mg empagliflozínu: 5 130 pacientov). V piatich štúdiách bola dĺžka trvania liečby 24 týždňov; pri predĺžení týchto a ostatných štúdií boli pacienti exponovaní empagliflozínu až do 102 týždňov.

Liečba empagliflozínom vo forme monoterapie a v kombinácii s metformínom, pioglitazónom, sulfonylmočovinou, inhibítormi DPP-4 a inzulínom vedie ku klinicky významným zlepšeniam v hodnote HbA<sub>1c</sub>, plazmatickej hladiny glukózy nalačno (FPG), telesnej hmotnosti a systolického a diastolického krvného tlaku. Podávanie 25 mg empagliflozínu viedlo k vyššiemu podielu pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> menej ako 7 % a k menšiemu podielu pacientov, ktorí

potrebovali záchrannú liečbu glykémie v porovnaní s 10 mg empagliflozínu a placebom. Vyššia východisková hodnota HbA1c sa spájala s väčším poklesom hodnoty HbA1c. Empagliflozín ako doplnok k bežnej liečbe navyše znížil kardiovaskulárnu úmrtnosť u pacientov s diabetes 2. typu a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

#### *Monoterapia*

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu v monoterapii sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom a aktívne kontrolovanej štúdií trvajúcej 24 týždňov u pacientov, ktorí sa predtým neliečili. Liečba empagliflozínom viedla k štatisticky významnému ( $p < 0,0001$ ) zníženiu hodnoty HbA1c v porovnaní s placebom (tabuľka 2) a ku klinicky významnému poklesu FPG.

Vo vopred špecifikovanej analýze pacientov ( $N = 201$ ) s východiskovou hodnotou HbA1c  $\geq 8,5$  % viedla liečba k zníženiu hodnoty HbA1c oproti východiskovej hodnote o -1,44 % pri 10 mg empagliflozínu, -1,43 % pri 25 mg empagliflozínu, -1,04 % pri sitagliptíne a k zvýšeniu o 0,01 % pri placebe.

V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom predĺžení tejto štúdie sa znížené hodnoty HbA1c, telesnej hmotnosti a krvného tlaku udržali až do 76. týždňa.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie empagliflozínu vo forme monoterapie<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance		Sitagliptín
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Východisková hodnota (priemer)	7,91	7,87	7,86	7,85
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-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 (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Telesná hmotnosť<sup>3</sup> (kg)</b>				
Východisková hodnota (priemer)	78,23	78,35	77,80	79,31
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-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>STK (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Východisková hodnota (priemer)	130,4	133,0	129,9	132,5
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného potvrdzujúceho testovania

<sup>3</sup> 95 % IS

<sup>4</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

\*hodnota  $p < 0,0001$

#### Kombinovaná liečba

##### *Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, sulfonylmočovine, pioglitazónu*

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, metformínu a sulfonylmočovine alebo pioglitazónu s metformínom alebo bez neho viedol k štatisticky významným ( $p < 0,0001$ ) zníženiam hodnoty HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 3). Okrem toho viedol ku klinicky významnému zníženiu FPG, systolického a diastolického krvného tlaku v porovnaní s placebom.

V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom predĺžení týchto štúdií sa zníženie hodnoty HbA1c, telesnej hmotnosti a krvného tlaku udržalo až do 76. týždňa.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách<sup>a</sup>

<b>Prídavná liečba k liečbe metformínom</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,94	7,86
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	79,73	81,59	82,21
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>STK (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	128,6	129,6	130,0
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Prídavná liečba k liečbe metformínom a sulfonylmočovinou</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216

<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	76,23	77,08	77,50
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>STK (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	128,8	128,7	129,3
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Prídavná liečba k pioglitazónu +/- liečba metformínom</b>			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,16	8,07	8,06
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	78,1	77,97	78,93
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
<b>STK (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	125,7	126,5	126
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného potvrdzujúceho testovania

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

\* hodnota  $p < 0,0001$

*V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi*

Bola vykonaná štúdia faktoriálneho dizajnu v trvaní 24 týždňov na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti empagliflozínu u pacientov doteraz neliečených liekmi. Liečba empagliflozínom v kombinácii s metformínom (5 mg a 500 mg, 5 mg a 1 000 mg, 12,5 mg a 500 mg a 12,5 mg a 1 000 mg podávané dvakrát denne) preukázala štatisticky významné zlepšenia HbA1c (tabuľka 4) a viedla k vyššej redukcii FPG (v porovnaní s jednotlivými zložkami) a telesnej hmotnosti (v porovnaní s metformínom).

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni porovnávajúce empagliflozín v kombinácii s metformínom s jednotlivými zložkami<sup>a</sup>

	Empagliflozín 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozín 25 mg <sup>b</sup>			Metformín <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>								
Východisková hodnota (priemer)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Zmena z východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Porovnanie 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)			
Porovnanie 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 = metformín, empa = empagliflozín

<sup>1</sup> priemer prispôsobený podľa východiskovej hodnoty

<sup>a</sup> Boli vykonané analýzy na celom analyzovanom súbore (FAS) pomocou prístupu pozorovaných prípadov (OC)

<sup>b</sup> Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne pri podávaní spolu s metformínom

<sup>c</sup> Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne

\*p ≤ 0,0062 pre HbA1c

*Empagliflozín u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom a linagliptínom*

U pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom a linagliptínom 5 mg, liečba empagliflozínom 10 mg aj 25 mg spôsobila štatisticky významný pokles (p < 0,0001) HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 5). V porovnaní s placebom spôsobila aj klinicky významné poklesy FPG, systolického a diastolického tlaku.



Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom a linagliptínom 5 mg

<b>Prídavná liečba k liečbe metformínom a linagliptínom 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozín<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,96	7,97	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Telesná hmotnosť (kg)<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	82,3	88,4	84,4
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>STK (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	130,1	130,4	131,0
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti, nie je súčasťou sekvenčného testovania pre sekundárne cieľové ukazovatele

<sup>3</sup> MMRM model vo FAS (OC) zahŕňal východiskovú hodnotu HbA1c, východiskovú hodnotu eGFR (MDRD), geografickú oblasť, návštevu, liečbu a liečbu podľa interakcie počas návštevy. Telesná hmotnosť zahŕňa východiskovú hodnotu pre telesnú hmotnosť.

<sup>4</sup> MMRM model zahŕňal východiskovú hodnotu STK a východiskovú hodnotu HbA1c ako lineárny kovariant(y) a východiskovú hodnotu eGFR, geografickú oblasť, liečbu, návštevu a návštevu podľa interakcie liečby ako stálych účinkov.

<sup>5</sup> Pacienti randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo dostávali placebo a linagliptín 5 mg so základnou liečbou metformínom

<sup>6</sup> Pacienti randomizovaní do skupiny užívajúcej empagliflozín 10 mg alebo 25 mg dostávali empagliflozín 10 mg alebo 25 mg a linagliptín 5 mg so základnou liečbou metformínom

\* hodnota  $p < 0,0001$

Vo vopred špecifikovanej podskupine pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c vyššou alebo rovnou 8,5 % bol pokles východiskovej hodnoty HbA1c -1,3 % pri empagliflozíne 10 mg alebo 25 mg v 24. týždni ( $p < 0,0001$ ) v porovnaní s placebom.

*Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu v porovnaní s glimepiridom, 24-mesačné údaje*  
V štúdiu porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť 25 mg empagliflozínu oproti glimepiridu (až do 4 mg denne) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie užívajúcich metformín osamote viedla liečba

empagliflozínom podávaným denne k superiornému zníženiu hodnoty HbA1c (tabuľka 6) a ku klinicky významnému zníženiu FPG v porovnaní s glimepiridom. Empagliflozín podávaný denne viedol k štatisticky významnému zníženiu telesnej hmotnosti, systolického a diastolického krvného tlaku a k štatisticky nižšiemu podielu pacientov s udalosťami hypoglykémie v porovnaní s glimepiridom (2,5 % pri empagliflozíne, 24,2 % pri glimepiride,  $p < 0,0001$ ).

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 104. týždni v aktívne kontrolovanej štúdii porovnávajúcej empagliflozín s glimepiridom vo forme prídavnej liečby k metformínu<sup>a</sup>

	<b>empagliflozín 25 mg</b>	<b>glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Východisková hodnota (priemer)	7,92	7,92
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Rozdiel oproti glimepiridu <sup>1</sup> (97,5 % IS)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota (priemer)	82,52	83,03
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Rozdiel oproti glimepiridu <sup>1</sup> (97,5 % IS)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>STK (mmHg)<sup>2</sup></b>		
Východisková hodnota (priemer)	133,4	133,5
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Rozdiel oproti glimepiridu <sup>1</sup> (97,5 % IS)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>b</sup> Až do 4 mg glimepiridu

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

\* hodnota  $p < 0,0001$  pre non-inferioritu a hodnota  $p = 0,0153$  pre superioritu

\*\* hodnota  $p < 0,0001$

#### *Prídavná liečba k liečbe inzulínom*

##### *Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k viacerým denným dávkam inzulínu*

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k viacerým denným dávkam inzulínu so súbežnou liečbou metformínom alebo bez nej sa vyhodnotila v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní trvajúcim 52 týždňov. Počas úvodných 18 týždňov a posledných 12 týždňov sa dávka inzulínu udržiavala stabilná, ale bola upravená tak, aby sa medzi 19. a 40. týždňom dosiahli hladiny glukózy < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] pred jedlom a hladiny glukózy < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] po jedle.

V 18. týždni poskytol empagliflozín štatisticky významné zlepšenie hodnoty HbA1c v porovnaní s placebom (tabuľka 7).

V 52. týždni viedla liečba empagliflozínom k štatisticky významnému zníženiu hodnoty HbA1c a k zníženiu dávky inzulínu v porovnaní s placebom a k zníženiu FPG a telesnej hmotnosti.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v 18. a 52. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k viacerým denným dávkam inzulínu s metformínom alebo bez neho

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) v 18. týždni</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,39	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) v 52. týždni<sup>2</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,25	8,40	8,37
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 % v 52. týždni</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Dávka inzulínu (IU/deň) v 52. týždni<sup>2</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	89,94	88,57	90,38
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
<b>Telesná hmotnosť (kg) v 52. týždni<sup>2</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	96,34	96,47	95,37
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> 19.-40. týždeň: režim cieľovej liečby pri úprave dávky inzulínu na dosiahnutie vopred definovaných cieľových hladín glukózy (< 100 mg/dl (5,5 mmol/l) pred jedlom, < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) po jedle).

\* hodnota p < 0,0001

\*\* hodnota p = 0,0003

\*\*\* hodnota p = 0,0005

# hodnota p = 0,0040

### *Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu*

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom alebo bez neho a/alebo sulfonylmočovinou sa vyhodnotila v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní trvajúcim 78 týždňov. Počas úvodných 18 týždňov sa dávka inzulínu udržiavala stabilná, ale bola upravená tak, aby sa v nasledujúcich 60 týždňoch dosiahla FPG < 110 mg/dl.

V 18. týždni poskytol empagliflozín štatisticky významné zlepšenie hodnoty HbA1c (tabuľka 8).

V 78. týždni viedol empagliflozín k štatisticky významnému zníženiu hodnoty HbA1c a k použitiu nižšej dávky inzulínu v porovnaní s placebom. Okrem toho, empagliflozín viedol k zníženiu FPG, telesnej hmotnosti a krvného tlaku.

Tabuľka 8 Výsledky účinnosti v 18. a 78. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom alebo bez neho alebo so sulfonylmočovinou<sup>a</sup>

	Placebo	empagliflozín 10 mg	empagliflozín 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) v 18. týždni</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,10	8,26	8,34
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) v 78. týždni</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,09	8,27	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
<b>Dávka bazálneho inzulínu (IU/deň) v 78. týždni</b>			
Východisková hodnota (priemer)	47,84	45,13	48,43
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS) - jedinci, ktorí dokončili štúdiu, s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

\* hodnota  $p < 0,0001$

\*\* hodnota  $p < 0,025$

### *Pacienti s poškodením funkcie obličiek, údaje z 52-týždňovej štúdie kontrolovanej placebom*

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k liečbe antidiabetikami bola vyhodnotená u pacientov s poškodenou funkciou obličiek v dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom počas 52 týždňov. Liečba empagliflozínom viedla k štatisticky významnému zníženiu hodnoty HbA1c (tabuľka 9) a ku klinicky významnému zlepšeniu FPG v porovnaní s placebom v 24. týždni. Zlepšenie hodnoty HbA1c, telesnej hmotnosti a krvného tlaku pretrvávalo až do 52. týždňa.

Tabuľka 9 Výsledky v 24. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu u pacientov s poškodenou funkciou obličiek a diabetes mellitus 2. typu<sup>a</sup>

	Placebo	empagliflozín 10 mg	empagliflozín 25 mg	Placebo	empagliflozín 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>					
Východisková hodnota (priemer)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-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 (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Telesná hmotnosť (kg)<sup>2</sup></b>					
Východisková hodnota (priemer)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-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>STK (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Východisková hodnota (priemer)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného potvrdzujúceho testovania

\* p < 0,0001

#### Kardiovaskulárne účinky

Dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia EMPA-REG OUTCOME porovnávala združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg s placebom ako doplnok k bežnej liečbe u pacientov s diabetes typu 2 a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením. Celkovo bolo liečených 7 020 pacientov (empagliflozín 10 mg: 2 345, empagliflozín 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) a boli sledovaní v priemere 3,1 rokov. Priemerný vek bol 63 rokov, priemerný HbA1c bol 8,1 %, a 71,5 % boli muži. Vo východiskovom bode bolo 74 % pacientov liečených metformínom, 48 % inzulínom a 43 % sulfonylmočovinou. Približne polovica pacientov (52,2 %) mala 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>.

V 12. týždni bolo pozorované upravené priemerné (SE) zlepšenie v hodnote HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou 0,11 % (0,02) v skupine s placebom, 0,65 % (0,02) v skupine s 10 mg empagliflozínu a 0,71 % (0,02) v skupine s 25 mg empagliflozínu. Po prvých 12 týždňoch bola optimalizovaná kontrola glykémie nezávisle od skúmanej liečby. Účinok bol preto v 94. týždni oslabený, s upraveným priemerným (SE) zlepšením hodnoty HbA1c 0,08 % (0,02) v skupine s placebom, 0,50 % (0,02) v skupine s 10 mg empagliflozínu a 0,55 % (0,02) v skupine s 25 mg empagliflozínu.

Empagliflozín bol účinnejší ako placebo pri znižovaní primárneho kombinovaného cieľa kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice. Účinok liečby bol hnaný významným znížením kardiovaskulárneho úmrtia bez významnej zmeny nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice. Zníženie kardiovaskulárneho úmrtia bolo porovnateľné pre empagliflozín 10 mg a 25 mg (obrázok 1) a potvrdilo ho zlepšené celkové prežívanie (tabuľka 10).

Účinnosť prevencie kardiovaskulárneho úmrtia nebola preukázateľne stanovená u pacientov užívajúcich inhibitory DPP-4 ani u afroamerických pacientov, pretože zastúpenie týchto skupín v štúdií EMPA-REG OUTCOME bolo obmedzené.

Tabuľka 10: Účinok liečby na primárny kombinovaný cieľ, jeho komponenty a úmrtnosť<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozín<sup>b</sup></b>
N	2 333	4 687
<b>Čas do prvého výskytu KV úmrtia, nefatálny IM alebo nefatálna mŕtvice N(%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95,02 % CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-hodnota pre superioritu		0,0382
<b>KV úmrtie N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-hodnota		<0,0001
<b>Nefatálny IM N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-hodnota		0,2189
<b>Nefatálna mŕtvice N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-hodnota		0,1638
<b>Celková úmrtnosť N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-hodnota		<0,0001
<b>Nekardiovaskulárna úmrtnosť N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulárne, IM = infarkt myokardu

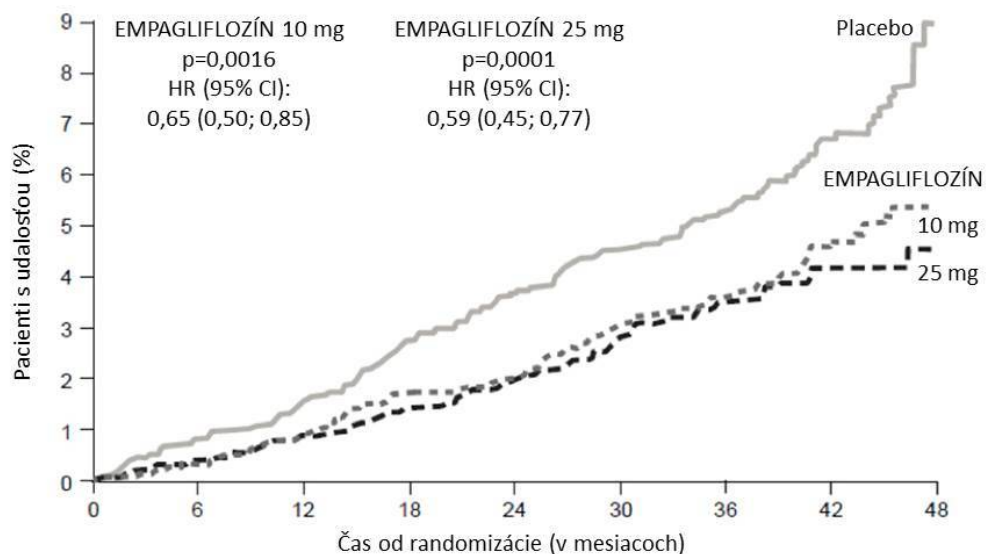
<sup>a</sup> Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

<sup>b</sup> Združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg

\* Keďže údaje zo skúšania boli súčasťou predbežnej analýzy, uvádza sa 95,02 % spoľahlivosť s dvomi desatinnými miestami

Obrázok 1 Čas do výskytu kardiovaskulárneho úmrtia v štúdií EMPA-REG OUTCOME

### Jednotlivé dávky empagliflozínu v porovnaní s placebom



Počet s rizikom	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZÍN 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZÍN 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

### Hladina glukózy v plazme nalačno

V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách viedla liečba empagliflozínom vo forme monoterapie alebo prídavnej liečby k metformínu, pioglitazónu alebo metformínu plus sulfonylmočovina k priemerným zmenám od východiskovej hodnoty v FPG -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] pri 10 mg empagliflozínu a -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] pri 25 mg empagliflozínu v porovnaní s placebom (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Tento účinok sa pozoroval po 24 týždňoch a udržal sa 76 týždňov.

### Hladina glukózy 2 hodiny po jedle

Liečba empagliflozínom vo forme prídavnej liečby k metformínu alebo metformínu a sulfonylmočovine viedla ku klinicky významnému zníženiu hladiny glukózy 2 hodiny po jedle (tolerančný test jedla) v 24. týždni (prídavná liečba k metformínu: placebo +5,9 mg/dl, 10 mg empagliflozínu: -46,0 mg/dl, 25 mg empagliflozínu: -44,6 mg/dl, prídavná liečba k metformínu a sulfonylmočovine: placebo -2,3 mg/dl, 10 mg empagliflozínu: -35,7 mg/dl, 25 mg empagliflozínu: -36,6 mg/dl).

### Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c >10 %

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze troch štúdií fázy 3 viedla liečba odslepeným empagliflozínom v dávke 25 mg u pacientov so závažnou hyperglykémiou (N = 184, priemerná východisková hodnota HbA1c 11,15 %) ku klinicky významnému zníženiu hodnoty HbA1c o 3,27 % v 24. týždni oproti východiskovej hodnote; tieto štúdie neobsahovali liečebné rameno s placebom alebo s 10 mg empagliflozínu.

### Telesná hmotnosť

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze 4 placebom kontrolovaných štúdií viedla liečba empagliflozínom k zníženiu telesnej hmotnosti (-0,24 kg pri placebe, -2,04 kg pri 10 mg

empagliflozínu a -2,26 kg pri 25 mg empagliflozínu) v 24. týždni, ktoré sa udržalo až do 52. týždňa (-0,16 kg pri placebe, -1,96 kg pri 10 mg empagliflozínu a -2,25 kg pri 25 mg empagliflozínu).

### Krvný tlak

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu sa vyhodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií trvajúcej 12 týždňov u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a vysokým krvným tlakom užívajúcich rôzne antidiabetiká a až 2 antihypertenzívne liečby. Liečba empagliflozínom jedenkrát denne viedla k štatisticky významnému zlepšeniu hodnoty HbA1c a 24-hodinovej priemernej hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku na základe ambulantného sledovania krvného tlaku (tabuľka 11). Liečba empagliflozínom poskytla zníženia STK a DTK v sede.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti v 12. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nekontrolovaným krvným tlakom<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) v 12. týždni<sup>1</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,87	7,92
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Rozdiel oproti placebu <sup>2</sup> (95 % IS)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>24-hodinový STK v 12. týždni<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	131,72	131,34	131,18
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Rozdiel oproti placebu <sup>4</sup> (95 % IS)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>24-hodinový DTK v 12. týždni<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	75,16	75,13	74,64
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Rozdiel oproti placebu <sup>5</sup> (95 % IS)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom

<sup>2</sup> Priemer upravený podľa východiskovej HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom alebo po zmene záchranej liečby antihypertenzívom

<sup>4</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty SKT, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

<sup>5</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty DTK, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

\* hodnota  $p < 0,0001$

\*\* hodnota  $p < 0,001$

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze 4 placebom kontrolovaných štúdií viedla liečba empagliflozínom k zníženiu systolického krvného tlaku (10 mg empagliflozínu: -3,9 mmHg; 25 mg empagliflozínu: -4,3 mmHg) v porovnaní s placebom (-0,5 mmHg) a diastolického krvného tlaku (10 mg empagliflozínu: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozínu: -2,0 mmHg) v porovnaní s placebom (-0,5 mmHg) v 24. týždni, ktoré sa udržalo až do 52. týždňa.



## Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Jardiance v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Farmakokinetika empagliflozínu sa vo veľkej miere opísala u zdravých jedincov a pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Po perorálnom podaní sa empagliflozín rýchlo absorboval, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa vyskytli pri mediáne  $t_{max}$  1,5 hodiny po podaní dávky. Plazmatické koncentrácie potom bifázicky klesli s rýchlou fázou distribúcie a relatívne pomalou terminálnou fázou. Pri 10 mg empagliflozínu užívanom jedenkrát denne bola priemerná plazmatická AUC v rovnovážnom stave 1 870 nmol.h a  $C_{max}$  bola 259 nmol/l a pri 25 mg empagliflozínu bola AUC v rovnovážnom stave 4 740 nmol.h a 687 nmol/l. Systémová expozícia empagliflozínu sa zvýšila proporcionálne k dávke. Farmakokinetické parametre jednorazovej dávky a ustáleného stavu empagliflozínu boli podobné, čo naznačuje lineárnu farmakokinetiku z hľadiska času. Vo farmakokinetike empagliflozínu sa medzi zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s diabetes mellitus 2. typu nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely.

Podávanie 25 mg empagliflozínu po konzumácii jedla s vysokým obsahom tuku a vysoko kalorického jedla viedlo k mierne nižšej expozícii; AUC sa znížila približne o 16 % a  $C_{max}$  približne o 37 % v porovnaní so stavom nalačno. Pozorovaný vplyv jedla na farmakokinetiku empagliflozínu sa nepovažoval za klinicky významný a empagliflozín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave bol na základe analýzy populačnej farmakokinetiky stanovený na 73,8 l. Po podaní perorálneho roztoku [ $^{14}C$ ]-empagliflozínu zdravým dobrovoľníkom, bolo rozdelenie červených krviniek približne 37 % a väzba na plazmatické bielkoviny bola 86 %.

### Biotransformácia

V ľudskej plazme sa nestanovili žiadne hlavné metabolity a najviac zastúpenými metabolitmi boli tri glukuronidové konjugáty (2-, 3- a 6-O-glukuronid). Systémová expozícia každému metabolitu predstavovala menej ako 10 % celkového materiálu súvisiaceho s liekom. Štúdie *in vitro* naznačili, že primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu u ľudí je glukuronidácia prostredníctvom uridín 5'-difosfát glukuronyltransferáz UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 a UGT1A9.

### Eliminácia

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky sa zdanlivý terminálny polčas eliminácie empagliflozínu stanovil na 12,4 hodiny a zdanlivý klírens po perorálnom podaní bol 10,6 l/hodinu. Interindividuálne variability klírensu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 39,1 % a reziduálne variability klírensu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 35,8 %. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa ustálené plazmatické koncentrácie empagliflozínu dosiahli po piatej dávke. V súlade s polčasom sa v rovnovážnom stave pozorovala akumulácia až do 22 % s ohľadom na plazmatickú AUC. Po podaní perorálneho roztoku [ $^{14}C$ ]-empagliflozínu zdravým jedincom sa približne 96 % podanej izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (41 %) alebo močom (54 %). Väčšina izotopom značenej látky vylúčenej stolicou bola vo forme nezmeneného materského liečiva a približne polovica izotopom značenej látky sa vo forme nezmeneného materského liečiva vylúčila do moču.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 18 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek približne o 20 %, u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 - < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o 66 % a u pacientov so zlyhávaním obličiek/ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) približne o 48 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli podobné u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a zlyhávaním obličiek/ESRD v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli o zhruba 20 % vyššie u jedincov s mierne a závažnou poruchou funkcie obličiek pri porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Analýza populačnej farmakokinetiky preukázala, že zdanlivý klírens po perorálnom podaní empagliflozínu sa znížil so znížením eGFR, čo viedlo k zvýšeniu expozície lieku.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa a Pughu sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 23 % a C<sub>max</sub> približne o 4 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa a Pughu sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 47 % a C<sub>max</sub> približne o 23 % a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene podľa Childa a Pughu sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 75 % a C<sub>max</sub> približne o 48 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

### *Index telesnej hmotnosti*

Index telesnej hmotnosti nemá na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu. V tejto analýze bola odhadovaná AUC nižšia o 5,82 % u pacientov s BMI 30 kg/m<sup>2</sup>, o 10,4 % u pacientov s BMI 35 kg/m<sup>2</sup> a o 17,3 % u pacientov s BMI 45 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s jedincami s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Pohlavie*

Pohlavie nemalo na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu.

### *Rasa*

V analýze populačnej farmakokinetiky bola odhadovaná AUC vyššia u pacientov ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Staršie osoby*

Vek nemal na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku empagliflozínu.

### *Pediatrická populácia*

Štúdie opisujúce farmakokinetiku empagliflozínu u pediatrických pacientov sa ešte nevykonali.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, fertility a skorého embryonálneho vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dlhodobých štúdiách toxicity pri hlodavcoch a psoch sa prejavy toxicity pozorovali pri expozíciách vyšších alebo rovných 10-násobku klinickej dávky empagliflozínu. Väčšina toxických účinkov bola identická so sekundárnymi farmakologickými vlastnosťami súvisiacimi s vylučovaním glukózy močom a nerovnováhou elektrolytov vrátane poklesu telesnej hmotnosti a telesného tuku, zvýšenej konzumácie jedla, hnačky, dehydratácie, poklesu sérovej hladiny glukózy a zvýšenia sérových hladín ostatných parametrov odzrkadľujúcich zvýšený metabolizmus bielkovín a glukoneogénu, zmien v močení, ako sú polyúria a glukozúria a mikroskopických zmien zahŕňajúcich tvorbu minerálov v

obličkách a v niektorých mäkkých a vaskulárnych tkanivách. Mikroskopický dôkaz o účinkoch zosilnených farmakologických vlastností na obličky, ktoré sa pozorovali u niektorých druhov, zahŕňal tubulárnu dilatáciu a tvorbu minerálov v tubuloch a panvičke približne pri 4-násobnej klinickej AUC expozície empagliflozínu súvisiacej s 25 mg dávkou.

Empagliflozín nie je genotoxický.

V 2-ročnej štúdií karcinogenity empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov u samíc potkana až do najvyššej dávky 700 mg/kg/deň, ktorá zodpovedá približne 72-násobku maximálnej klinickej AUC expozície empagliflozínu. U samcov potkana sa pri najvyššej dávke, ale nie pri 300 mg/kg/deň, čo zodpovedá 26-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, pozorovali benigne vaskulárne proliferatívne lézie (hemangiómy) mezenterickej lymfatickej uzliny súvisiace s liečbou. U samcov potkana sa pri dávke 300 mg/kg/deň a vyššej, ale nie pri dávke 100 mg/kg/deň, ktorá zodpovedá približne 18-násobku maximálnej klinickej expozícii empagliflozínu, vo vyššej miere pozorovali nádory intersticiálnych buniek semenníkov. Obidva nádory boli časté pri potkanoch a je nepravdepodobné, že by sa vzťahovali na ľudí.

Empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov u samíc myši pri dávkach až do 1 000 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 62-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu. Empagliflozín spôsobil vznik nádorov obličiek u samcov myši pri dávke 1 000 mg/kg/deň, ale nie pri dávke 300 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 11-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu. Mechanizmus účinku pri týchto nádoroch závisí od prirodzenej predispozície samcov myši na renálnu patológiu a metabolická cesta neodráža stav u ľudí. Nádory obličiek u samcov myši sa nepovažujú za významné pre ľudí.

Pri expozíciách, ktoré dostatočne presahujú expozíciu u ľudí po terapeutických dávkach, empagliflozín nemal žiadne nežiaduce účinky na fertilitu ani skorý embryonálny vývin. Empagliflozín podávaný počas obdobia organogenézy nemal teratogénny účinok. Len pri dávkach toxických pre matky spôsobil aj pokrytie kostí končatiny u potkanov a zvýšený výskyt embryofetálnych potratov u králikov.

V štúdiách pre- a postnatálnej toxicity s potkanmi sa pri expozíciách u matiek, ktoré predstavovali približne 4-násobok maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, pozorovalo zníženie prírastku na hmotnosti mláďat. Pri systémovej expozícii ekvivalentnej maximálnej klinickej expozícii empagliflozínu sa žiadny takýto účinok nepozoroval. Význam týchto zistení pre ľudí nie je jasný.

V štúdiách juvenilnej toxicity empagliflozínu u populácie potkanov od 21. dňa po narodení do 90. dňa po narodení sa nepozorovala žiadna nežiaduca, naopak minimálna až mierna renálna tubulárna a pelvická dilatácia u mladých potkanov iba pri dávke 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 11-násobku maximálnej klinickej dávky 25 mg. Tieto zistenia chýbali po 13-týždňovom rekonvalescenčnom období bez lieku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
hydroxypropylcelulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
bezzvodý koloidný oxid kremičitý  
magnéziumstearát

#### Filmový obal

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
makrogol (400)  
žltý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.  
Veľkosti balenia po 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 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

### Jardiance 10 mg filmom obalené 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 filmom obalené 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Jardiance 10 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín

#### 2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 10 mg empagliflozínu.

#### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

#### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jardiance 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blistre (s perforáciou)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jardiance 10 mg tablety  
empagliflozín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jardiance 25 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 25 mg empagliflozínu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jardiance 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blistre (s perforáciou)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jardiance 25 mg tablety  
empagliflozín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim

**3. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Jardiance 10 mg filmom obalené tablety Jardiance 25 mg filmom obalené tablety empagliflozín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Jardiance a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jardiance
3. Ako užívať Jardiance
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jardiance
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Jardiance a na čo sa používa**

Jardiance obsahuje liečivo empagliflozín, ktoré účinkuje tak, že v obličkách blokuje bielkovinu, ktorá sa nazýva kotransportér pre sodík a glukózu 2 (SGLT2). SGLT2 bráni vylučovaniu glukózy do moču vstrebávaním glukózy do krvného obehu pri filtrovaní krvi obličkami. Blokovanie tejto bielkoviny liek spôsobuje, že sa glukóza (cukor v krvi), sodík (soľ) a voda odstránia prostredníctvom moču. Hladiny glukózy v krvi, ktoré sú príliš vysoké z dôvodu vašej cukrovky 2. typu, sa tým znížia.

- Jardiance sa používa na liečbu cukrovky 2. typu u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších), ktorých nie je možné kontrolovať samotnou diétou alebo pohybovou aktivitou.
- Jardiance sa môže u pacientov, ktorí nie sú schopní znášať metformín (ďalšie liečivo na cukrovku), používať bez iných liekov.
- Jardiance sa môže užívať aj s inými liekmi na liečbu cukrovky. Môžu to byť lieky, ktoré sa užívajú ústami, alebo ktoré sa podávajú injekčne, ako napríklad inzulín.

Je dôležité, aby ste pokračovali vo svojej diéte a v pláne cvičenia, ako vám to povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

#### **Čo je cukrovka 2. typu?**

Cukrovka 2. typu je ochorenie, ktorého príčinou sú vaše gény a váš životný štýl. Ak máte cukrovku 2. typu, vaša podžalúdková žľaza nevytvára dostatočné množstvo inzulínu na kontrolu hladiny glukózy vo vašej krvi a vaše telo nie je schopné účinne využívať svoj vlastný inzulín. Toto má za následok vysokú hladinu glukózy vo vašej krvi, ktorá môže viesť k zdravotným problémom, ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a slabý krvný obeh vo vašich končatinách.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jardiance

### Neužívajte Jardiance:

- ak ste alergický na empagliflozín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Jardiance a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ohľadne pokynov, čo môžete urobiť, aby ste zabránili dehydratácii.
- ak máte „cukrovku 1. typu“. Tento typ cukrovky sa zvyčajne objavuje v mladosti a vaše telo nevytvára inzulín.
- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“- problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak máte závažné problémy s obličkami, váš lekár vás môže požiadať, aby ste užívali iný liek.
- ak máte 75 rokov alebo viac, zvýšené vylučovanie moču môže u vás ovplyvniť rovnováhu tekutín v tele, pretože liek môže u vás ovplyvniť rovnováhu tekutín vo vašom tele a zvýšiť u vás riziko dehydratácie. Možné prejavy sú uvedené v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“ pod nadpisom „Dehydratácia“.
- ak máte 85 rokov alebo viac, pretože nesmiete začať užívať Jardiance.
- ak pociťujete nevoľnosť, ak máte hnačku alebo horúčku alebo ak nie ste schopný jesť alebo piť. Tieto stavy môžu spôsobiť dehydratáciu. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Jardiance prestali užívať dovtedy, kým sa stav neupraví, a predišli tak strate príliš veľkého množstva tekutín.
- ak máte závažnú infekciu obličiek alebo močových ciest s horúčkou. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Jardiance prestali užívať dovtedy, kým sa stav neupraví.

### Starostlivosť o nohy

Ako u všetkých diabetických pacientov, je dôležité, aby ste si pravidelne kontrolovali nohy a dodržiavali všetky ostatné rady zdravotníckeho odborníka týkajúce sa starostlivosti o vaše nohy.

### Glukóza v moči

Vzhľadom na mechanizmus účinku tohto lieku budete mať počas liečby týmto liekom pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť cukru vo vašom moči.

### Deti a dospelávajúci

Liek Jardiance sa neodporúča pre deti a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

### Iné lieky a Jardiance

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili:

- ak užívate liek, ktorý sa používa na vylučovanie vody z tela (diuretikum). Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Jardiance. Možné prejavy straty príliš veľkého množstva tekutín z vášho tela sú uvedené v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.
- ak užívate iné lieky, ktoré znižujú hladinu cukru vo vašej krvi, ako je inzulín alebo liek „sulfonylmočovínového“ typu. Váš lekár možno bude chcieť znížiť dávku ostatných liekov, aby sa u vás predišlo výskytu nízkych hladín cukru v krvi (hypoglykémia).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná, Jardiance neužívajte. Nie je známe, či má Jardiance škodlivý účinok pre nenarodené dieťa. Ak dojčíte, Jardiance neužívajte. Nie je známe, či Jardiance prechádza do materského mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Jardiance má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie tohto lieku v kombinácii s liečivami nazývanými deriváty sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá môže vyvolať príznaky, ako je tras, potenie a zmena videnia, a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak počas užívania lieku Jardiance pociťujete závrat, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Jardiance obsahuje laktózu**

Jardiance obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Jardiance**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Akú dávku užívať**

- Začiatková dávka lieku Jardiance je jedna 10 mg tableta jedenkrát denne. Váš lekár sa rozhodne, či vašu dávku zvýši na 25 mg jedenkrát denne.
- Ak máte problém s obličkami, váš lekár môže obmedziť vašu dávku na 10 mg jedenkrát denne.
- Váš lekár vám predpíše silu, ktorá bude pre vás vhodná. Svoju dávku si nemeňte, pokiaľ vám lekár nepovedal, aby ste tak urobili.

### **Užívanie tohto lieku**

- Tabletu prehltnite vcelku a zapite ju vodou.
- Tabletu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletu môžete užiť kedykoľvek počas dňa. Pokúste sa však užívať ju v rovnakom čase každý deň. Pomôže vám to zapamätať si, že ju máte užiť.

Váš lekár môže predpísať Jardiance spolu s iným liekom proti cukrovke. Zapamätajte si, že všetky lieky musíte užívať podľa pokynov svojho lekára, aby čo najviac prospeli vášmu zdraviu.

Diéta a cvičenie môžu vášmu telu pomôcť lepšie využiť cukor v krvi. Je dôležité, aby ste počas užívania lieku Jardiance pokračovali v diéte a v programe cvičenia, ktoré vám odporučil váš lekár.

### **Ak užijete viac lieku Jardiance, ako máte**

Ak užijete viac lieku Jardiance, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo okamžite choďte do nemocnice. Balenie lieku si zoberte so sebou.

### **Ak zabudnete užiť Jardiance**

Čo máte urobiť, ak zabudnete užiť tabletu, závisí od toho, koľko času zostáva do vašej ďalšej dávky.

- Ak je to 12 alebo viac hodín do vašej nasledujúcej dávky, Jardiance užite, hneď ako si spomeniete. Potom užite svoju nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
- Ak je to menej ako 12 hodín do vašej nasledujúcej dávky, zabudnutú dávku preskočte. Potom užite svoju nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku lieku Jardiance, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať liek Jardiance**

Neprestaňte užívať liek Jardiance bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Ak prestanete užívať Jardiance, vaša hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:**

#### **Diabetická ketoacidóza, zriedkavý výskyt (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2, Upozornenia a opatrenia):

- zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi,
- rýchle chudnutie,
- nevoľnosť alebo vracanie,
- bolesti brucha,
- nadmerný smäd,
- rýchle a hlboké dýchanie,
- zmätenosť,
- nezvyčajná ospalosť alebo únava,
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení vašej liečby liekom Jardiance.

**Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, kontaktujte svojho lekára, hneď ako to bude možné:**

#### **Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá sa pozoruje veľmi často (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

Ak Jardiance užívate s iným liekom, ktorý spôsobuje nízku hladinu cukru v krvi, ako je sulfonylmočovina alebo inzulín, riziko, že sa u vás objaví nízka hladina cukru v krvi, je vyššie. Tieto prejavy nízkej hladiny cukru v krvi môžu zahŕňať:

- tras, potenie, pocit veľkej úzkosti alebo zmätenosti, rýchly tlkot srdca,
- veľký hlad, bolesť hlavy.

Váš lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte urobiť, ak sa u vás vyskytne niektorý z prejavov uvedených vyššie. Ak sa u vás objavia príznaky nízkej hladiny cukru v krvi, užite tabletu s obsahom glukózy, zjedzte jedlo s vysokým obsahom cukru alebo vypite ovocnú šťavu. Ak je to možné, odmerajte si hladinu cukru v krvi a oddýchnite si.

#### **Infekcia močových ciest, ktorá sa pozoruje často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

Prejavmi infekcie močových ciest sú:

- pocit pálenia pri močení,
- zakalený moč,
- bolesť v panve alebo bolesť v strednej časti chrbta (v prípade infekcie obličiek).

Prejavy nutkania na močenie alebo častejšieho močenia môžu byť spôsobené mechanizmom účinku lieku Jardiance, ale keďže môžu byť aj prejavmi infekcie močových ciest. Kontaktujte svojho lekára aj v prípade, ak spozorujete zvýšený výskyt takýchto príznakov.

## **Dehydratácia, ktorá sa pozoruje menej často (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

Neexistujú špecifické prejavy dehydratácie, môžu však zahŕňať:

- nezvyčajný smäd,
- pociťovanie závratu alebo závrat po postavení sa,
- mdlobu alebo stratu vedomia.

## **Ďalšie vedľajšie účinky počas užívania Jardiance:**

Časté

- kvasinková infekcia pohlavných orgánov (aftózne zápal),
- vylučovanie väčšieho objemu moču ako zvyčajne alebo častejšia potreba močiť,
- svrbenie,
- smäd,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zmeny hladín tuku v krvi (cholesterol).

Menej časté

- napätie alebo bolesť pri vyprázdňovaní močového mechúra,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zmeny súvisiace s funkciou obličiek (kreatinín alebo močovina),
- krvné vyšetrenia môžu preukázať nárast počtu červených krviniek v krvi (hematokrit).

## **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Jardiance**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že obal je poškodený alebo vykazuje známky použitia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Jardiance obsahuje**

- Liečivo je empagliflozín.
  - Každá tableta obsahuje 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu.
- Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety: monohydrát laktózy (pozri na konci časti 2 pod nadpisom „Jardiance obsahuje laktózu“), mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát,
- filmový obal: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), mastenec, makrogol (400), žltý oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Jardiance a obsah balenia**

Jardiance 10 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, bledožlté, po obidvoch stranách vypuklé a so šikmými hranami. Na jednej strane majú „S10“ a logo Boehringer Ingelheim na druhej strane. Priemer tablet je 9,1 mm.

Jardiance 25 mg filmom obalené tablety sú oválne, bledožlté a po obidvoch stranách vypuklé. Na jednej strane majú „S25“ a logo Boehringer Ingelheim na druhej strane. Dĺžka tablety je 11,1 mm a hrúbka tablety je 5,6 mm.

Tablety Jardiance sú dostupné v PVC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok. Veľkosti balenia po 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 filmom obalená tableta

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
 Binger Strasse 173  
 D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
 Nemecko

#### **Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
 Binger Strasse 173  
 D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
 Nemecko

Boehringer Ingelheim Ελλάς A.E.  
 5th km Paiania – Markopoulo  
 Koropi Attiki, 19400  
 Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuva  
Tel.: +370 37 473 922

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tel: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sa používajú spolu s diétou a cvičením u pacientov s cukrovkou typu 2 buď v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liekmi proti cukrovke.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre kanagliflozín informoval v marci 2016 agentúru EMA o približne 2-násobnom zvýšení amputácií dolnej končatiny u pacientov liečených kanagliflozínom v porovnaní s placebom v prebiehajúcej štúdii CANVAS skúmajúcej kardiovaskulárne udalosti, sponzorovanej držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho sa na základe analýzy prebiehajúcej renálnej štúdie CANVAS-R s podobnou populáciou ako v štúdii CANVAS preukázala numerická nerovnováha, pokiaľ ide o udalosti amputácie.

Čo sa týka informácií, ktoré prijala agentúra EMA, Nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (IDMC) pre štúdie CANVAS a CANVAS-R, ktorý má prístup ku všetkým nezaslepeným kardiovaskulárnym výsledkom a údajom o bezpečnosti odporučil, aby štúdia pokračovala, zaviedli sa opatrenia na minimalizovanie tohto potenciálneho rizika a účastníci boli primerane informovaní o tomto riziku.

Európska komisia (EK) začala 15. apríla 2016 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC bol požiadaný, aby posúdil vplyv pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich kanagliflozín s cieľom stanoviť, či ide o účinok typický pre triedu liekov. Takisto bol požiadaný, aby do 31. marca 2017 vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či sú potrebné predbežné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania týchto liekov.

Dňa 2. mája 2016 bola distribuovaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov, že v klinickom skúšaní s kanagliflozínom sa pozoroval dvojnásobne vyšší výskyt amputácie dolnej končatiny (najmä palca). Bola tiež zdôraznená potreba informovať pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. V tomto oznámení boli tiež zdravotnícki pracovníci požiadaní, aby zvážili prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii.

Výbor PRAC tiež usúdil, že účinok typický pre triedu liekov sa nemôže vylúčiť, keďže všetky inhibítory SGLT2 majú rovnaký mechanizmus účinku a vzhľadom na to, že potenciálny mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku amputácie nie je známy a základná príčina špecifická len pre lieky obsahujúce kanagliflozín sa v súčasnosti nemôže identifikovať. Preto Európska komisia požiadala 6. júla 2016 o rozšírenie súčasného postupu tak, aby zahŕňal všetky povolené lieky z triedy inhibítorov SGLT2.

## Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje a dospel k názoru, že pribúdajúce údaje o amputácii v skúšaní CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú zvýšené riziko amputácie súvisiace s kanagliflozínom. Je nepravdepodobné, že rozdiel v riziku amputácie pozorovaný v súvislosti s kanagliflozínom v porovnaní s placebom je náhodné zistenie. Výbor PRAC tiež usúdil, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov boli určité nedostatky.

Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy. Všetci členovia tejto triedy majú rovnaký

spôsob účinku a základný mechanizmus, špecifický pre kanagliflozín, nie je potvrdený. Preto ešte stále nebol objasnený mechanizmus účinku, na základe ktorého by sa dali identifikovať rizikovní pacienti.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené riziko amputácie je doteraz zjavné len v prípade kanagliflozínu, ale jedna rozsiahla štúdia s kanagliflozínom skúmajúca kardiovaskulárne výsledky (DECLARE) stále prebieha a udalosti amputácie neboli systematicky zachytené v dokončenej rozsiahlej štúdii s empagliflozínom skúmajúcej kardiovaskulárne výsledky (EMPA-REG). Preto v súčasnosti nemožno stanoviť, či zvýšené riziko amputácie je alebo nie je účinok typický pre triedu liekov.

Vzhľadom na všetky predložené údaje a vzhľadom na uvedené skutočnosti preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre uvedené lieky ostáva pozitívny, ale usúdil, že sú potrebné zmeny v informácii o lieku pre všetky povolené inhibítory SGLT2, pričom sa majú pridať informácie týkajúce sa rizika amputácie dolnej končatiny, ako aj ďalšie farmakovigilančné činnosti, ktoré sa majú odzrkadliť v RMP. Dokončenie štúdií CANVAS a CANVAS-R sa plánuje v roku 2017 a dokončenie štúdií CREDENCE a DECLARE sa plánuje v roku 2020. Finálna analýza týchto štúdií po odslepení poskytne ďalšie informácie o pomere prínosu a rizika inhibítorov SGLT2, najmä o riziku amputácie dolnej končatiny.

## **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Keďže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre lieky uvedené v prílohe A,
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom amputácie dolnej končatiny u pacientov liečených inhibítormi sodíku-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) na ochorenie diabetes mellitus typu 2,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o amputácii v skúšaniach CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú, že liečba kanagliflozínom môže prispieť k zvýšenému riziku amputácie dolnej končatiny, hlavne palca,
- výbor PRAC dospel tiež k názoru, že mechanizmus účinku umožňujúci pochopiť, ktorým pacientom hrozí riziko, stále nie je jasný,
- Výbor PRAC dospel k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy,
- Výbor PRAC poznamenal, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov o týchto udalostiach boli určité nedostatky,
- výbor PRAC preto usúdil, že riziko môže predstavovať možný účinok typický pre triedu liekov,
- keďže okrem všeobecných rizikových faktorov pre amputáciu, ktoré potenciálne prispievajú k týmto udalostiam, nemohli byť identifikované konkrétne rizikové faktory, výbor PRAC odporučil, aby pacienti boli informovaní o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a udržiavaní primeranej hydratácie v rámci všeobecného odporúčania na prevenciu amputácie,
- výbor PRAC preto dospel k názoru, že riziko amputácie dolnej končatiny má byť uvedené v informácii o lieku pre všetky lieky uvedené v prílohe A s upozornením, ktoré zdravotníckemu pracovníkovi a pacientom zdôrazňuje dôležitosť bežnej preventívnej starostlivosti o nohy.

Upozornenie týkajúce sa kanagliflozínu tiež zahŕňa informáciu, že u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii, možno zvážiť prerušenie liečby. V informáciách o lieku pre kanagliflozín sa tiež uvádza amputácia dolnej končatiny (hlavne palca) ako nežiaduci účinok,

- výbor PRAC tiež usúdil, že je potrebné získať ďalšie informácie o udalostiach amputácie prostredníctvom príslušných formulárov prípadových hlásení (CRF) pre klinické skúšania, dotazníkov týkajúcich sa sledovania pre prípady po uvedení na trh, použitia spoločného zoznamu preferovaných výrazov (PT) podľa databázy MedDRA pre udalosti predchádzajúce amputácii a príslušných meta-analýz rozsiahlych štúdií vrátane štúdií skúmajúcich kardiovaskulárne výsledky. Preto sa majú aktualizovať všetky plány RMP prostredníctvom predloženia žiadosti o príslušnú zmenu najneskôr jeden mesiac po vydaní rozhodnutia Európskej komisie.

Preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce inhibítora SGLT2 identifikované v prílohe A ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších farmakovigilančných činnostiach, ktoré sa majú odzrkadľovať v pláne RMP.

Výbor PRAC preto odporučil, že je potrebná zmena podmienok vydania povolenia na uvedenie na trh pre uvedené lieky z prílohy A, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

#### ***Celkový záver***

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.