

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jardiance® 10 mg potahované tablety

Jardiance® 25 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jardiance 10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

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

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

Jardiance 25 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Jardiance 10 mg potahované tablety

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

Jardiance 25 mg potahované tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jardiance je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetes mellitus II. typu jako přídatná terapie k dietě a tělesnému cvičení

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

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

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

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

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

Empagliflozin se neužívá u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESRD) nebo u pacientů na dialýze, protože se neočekává, že by tento přípravek byl u těchto pacientů účinný (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávky s ohledem na věk. U pacientů ve věku 75 let a starších je nutné brát v úvahu zvýšené riziko hypovolemie (viz body 4.4 a 4.8). Vzhledem k omezené terapeutické zkušenosti se u pacientů ve věku 85 let a starších zahájení terapie empagliflozinem nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost empagliflozinu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez něj, je třeba je spolknout celé a zapít vodou. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene, nelze však užívat dvojitou dávku ve stejný den.

## 4.3 Kontraindikace

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně empagliflozinu, byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), včetně život ohrožujících a fatálních případů. V řadě případů se tento stav projevoval atypicky s tím, že hladiny krevní glukózy byly jen mírně zvýšené, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt DKA pravděpodobnější při vyšších dávkách empagliflozinu.

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

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

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

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

Mezi pacienty s vyšším rizikem DKA patří pacienti s nízkou rezervou funkce beta buněk (např. pacienti s diabetem II. typu s nízkým C-peptidem nebo s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy či těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti s vyšší potřebou inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo pacienti konzumující nadměrné množství alkoholu. U těchto pacientů je inhibitory SGLT2 třeba používat s opatrností.

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

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

##### Porucha funkce ledvin

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

##### Sledování funkce ledvin

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

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

#### Porucha funkce jater

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

#### Zvýšený hematokrit

Při léčbě empagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8).

#### Riziko hypovolemie

Na základě mechanismu účinku inhibitorů SGLT-2 může osmotická diuréza související s terapeutickou glukosurií vést k mírnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Proto je třeba opatrnosti u pacientů, u nichž by pokles krevního tlaku způsobený empagliflozinem mohl představovat riziko, jako u pacientů s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním, pacientů na antihypertenzní terapii s hypotenzí v anamnéze nebo pacientů ve věku 75 let a starších.

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

#### Starší pacienti

Účinnost empagliflozinu na vylučování glukózy ledvinami je spojena s osmotickou diurézou, která by mohla ovlivnit stav hydratace. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. V porovnání s placebem mělo více těchto pacientů léčených empagliflozinem nežádoucí účinky související s hypovolemií (viz bod 4.8). Proto je nutné věnovat zvláštní pozornost příjmu tekutin v případě souběžného podávání léčivých přípravků, které mohou vést k hypovolemii (např. diuretika, inhibitory ACE). Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Zahájení terapie empagliflozinem u pacientů ve věku 85 let a starších se nedoporučuje (viz bod 4.2).

#### Infekce močových cest

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

#### Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

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

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

### Amputace dolní končetiny

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

### Srdeční selhání

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

### Laboratorní vyšetření moči

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

### Laktóza

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakodynamické interakce

#### Diuretika

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

#### Inzulin a inzulínová sekretagoga

Inzulin a inzulínová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylurey, mohou zvyšovat riziko hypoglykemie. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

### Farmakokinetické interakce

#### Účinky dalších léčivých přípravků na empagliflozin

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

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

Vliv indukce UGT na empagliflozin nebyl studován. Z důvodu možného snížení účinnosti je třeba se vyhnout souběžné léčbě se známými induktory enzymů ze skupiny UGT.

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

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

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

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

#### Účinek empagliflozinu na jiné léčivé přípravky

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

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

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

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle absolutní četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

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

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

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

\* viz bod 4.4

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Hypoglykemie

Četnost výskytu hypoglykemie závisela na vstupní terapii v příslušných studiích a byla podobná u empagliflozinu a placeba v monoterapii, jako přídatná léčba k metforminu, jako přídatná léčba k pioglitazonu s metforminem nebo bez metforminu, jako přídatná léčba k linagliptinu a metforminu a jako přídatná léčba ke standardní terapii a pro kombinaci empagliflozinu s metforminem u dříve neléčených pacientů v porovnání s pacienty léčenými empagliflozinem a metforminem jako samostatnými látkami. Zvýšená frekvence byla zaznamenána u přídatné léčby k metforminu a derivátům sulfonylurey (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), u přídatné léčby k bazálnímu inzulinu s metforminem, nebo bez metforminu a s derivátem



sulfonylurey, nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % během úvodních 18 týdnů léčby, kdy nebylo možné upravit inzulin; empagliflozin 10 mg a 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % po dobu 78 týdnů hodnocení) a přídavné léčby k vícedenním dávkám inzulinu s metforminem nebo bez něj (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % během počátečních 18 týdnů léčby, když inzulin nebylo možné upravit, empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % během 52týdenního klinického hodnocení).

#### *Významná hypoglykemie (příhody vyžadující léčbu)*

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

#### *Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu*

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

#### *Časté močení*

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

#### *Infekce močových cest*

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

#### *Hypovolemie*

Celková frekvence hypovolemie (zahrnuje předdefinované termíny snížení krevního tlaku (ambulantní), snížení systolického krevního tlaku, dehydratace, hypotenze, hypovolemie, ortostatická hypotenze a synkopa) byla podobná u pacientů léčených empagliflozinem (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) a placebem (0,3 %). Frekvence hypovolemických příhod byla častější u pacientů ve věku 75 let a starších léčených empagliflozinem v dávce 10 mg (2,3 %) a empagliflozinem v dávce 25 mg (4,3 %) než u placebo (2,1 %).

### *Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace*

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

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

Ve studii EMPA-REG OUTCOME docházelo u pacientů léčených empagliflozinem konzistentně k počátečnímu poklesu hodnoty eGFR (průměr: 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Následně v průběhu pokračování léčby pak zůstávala hodnota eGFR zachována. Po přerušení léčby se průměrná eGFR vrátila k výchozí hodnotě, což naznačuje, že v těchto změnách funkce ledvin mohou hrát určitou roli akutní hemodynamické změny.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

V kontrolovaných klinických studiích jednorázových dávek až 800 mg empagliflozinu (odpovídá 32násobku nejvyšší doporučené denní dávky) podávaných zdravým dobrovolníkům a opakované podávání až 100 mg empagliflozinu (odpovídá 4násobku nejvyšší doporučené denní dávky) podávaných pacientům s diabetem II. typu neprokázaly žádnou toxicitu. Empagliflozin zvyšoval vylučování glukózy močí, což vedlo ke zvýšení objemu moči. Zjištěné zvýšení objemu moči nezáviselo na dávce a není klinicky významné. Nejsou žádné zkušenosti s dávkami nad 800 mg podávanými lidem.

### Terapie

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, jiná antidiabetika, kromě inzulínů, ATC kód: A10BK03

### Mechanismus účinku

Empagliflozin je reverzibilní, vysoce potentní (IC<sub>50</sub> 1,3 nmol) a selektivní kompetitivní inhibitor sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2). Empagliflozin neinhibuje ostatní glukózové transportéry pro přenos glukózy do periferní tkáně a je 5000krát selektivnější k SGLT2 než SGLT1, což je hlavní

transportér zodpovědný za absorpci glukózy ve střevech. SGLT2 je silně exprimovaný v ledvinách, přičemž exprese v jiných tkáních chybí nebo je velmi nízká. Je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do cirkulace. U pacientů s diabetem II. typu a hyperglykemií je filtrováno a reabsorbováno větší množství glukózy.

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

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

Empagliflozin zlepšuje plazmatické hladiny glukózy jak na lačno tak postprandiálně. Mechanismus účinku empagliflozinu je nezávislý na funkci beta buněk a inzulínové dráze, což přispívá k nízkému riziku hypoglykemie. Bylo zjištěno zlepšení zástupných markerů funkce beta buněk, včetně Homeostasis Model Assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ). Vylučování glukózy do moči navíc vyvolává ztrátu kalorií spojenou s úbytkem tělesného tuku a úbytkem tělesné hmotnosti. Glukosurie pozorovaná při podání empagliflozinu je spojena s diurézou, která může přispívat k přetrvávajícímu a mírnému snížení krevního tlaku. Glukosurie, natriuréza a osmotická diuréza pozorované u empagliflozinu mohou přispívat ke zlepšení kardiovaskulárních paramterů.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Léčba empagliflozinem jako monoterapií a v kombinaci s metforminem, pioglitazonem, derivátem sulfonylurey, DPP-4 inhibitory a inzulínem vede ke klinicky relevantnímu zlepšení HbA<sub>1c</sub>, plazmatických hladin glukózy na lačno (FPG), tělesné hmotnosti a systolického a diastolického krevního tlaku. Po podání empagliflozinu v dávce 25 mg došlo u vyššího podílu pacientů k dosažení cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> pod 7 % a u nižšího počtu pacientů bylo nutné použít záchranou terapii glykemie než po podání empagliflozinu v dávce 10 mg a placeba. Vyšší výchozí HbA<sub>1c</sub> byl spojen s výraznějším poklesem HbA<sub>1c</sub>. Empagliflozin jako přídatná léčba ke standardní terapii snižoval kardiovaskulární mortalitu u pacientů s diabetem II. typu s kardiovaskulárním onemocněním.

#### Monoterapie

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu v monoterapii byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem a aktivní substancí kontrolované studii v délce 24 týdnů u dosud neléčených pacientů. Léčba empagliflozinem vedla ke statisticky významnému ( $p < 0,0001$ ) snížení HbA<sub>1c</sub> oproti placebu (tabulka 2) a klinicky významnému snížení FPG.

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

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

Tabulka 2: Výsledky účinnosti z 24týdenní placebem kontrolované studie s empagliflozinem v monoterapii<sup>a</sup>

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

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

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

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

<sup>3</sup> 95% CI

<sup>4</sup> LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

\*hodnota  $p < 0,0001$

#### Kombinační terapie

##### Empagliflozin jako přídavná terapie k metforminu, derivátu sulfonylurey, pioglitazonu

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

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

Tabulka 3: Výsledky účinnosti z 24týdenních placebem kontrolovaných studií<sup>a</sup>

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

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

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

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

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

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

\* hodnota p <0,0001

#### V kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů

Ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti empagliflozinu u dříve neléčených pacientů byla provedena studie s faktoriálním uspořádáním v délce 24 týdnů. Léčba empagliflozinem v kombinaci s metforminem (5 mg a 500 mg; 5 mg a 1000 mg; 12,5 mg a 500 mg a 12,5 mg a 1000 mg podávaných dvakrát denně) poskytla statisticky významná zlepšení HbA1c (tabulka 4) a vedla k výraznějším snížením FPG (v porovnání s jednotlivými látkami) a tělesné hmotnosti (v porovnání s metforminem).



Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve 24. týdnu srovnávající empagliflozin v kombinaci s metforminem s jednotlivými látkami<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Bez met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Bez met	1000 mg	2000 mg
n	161	167	169	165	169	163	167	162
<b>HbA1c (%)</b>								
Výchozí hodnoty (průměr)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Srovnání s empa (95% CI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Srovnání s met (95% CI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

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

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

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

<sup>c</sup> Podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

\*  $p \leq 0,0062$  pro HbA1c

*Empagliflozin u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a linagliptinem*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Hodnota p < 0,0001

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

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

Ve studii porovnávající účinnost a bezpečnost empagliflozinu 25 mg s glimepiridem (až 4 mg denně) u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie při monoterapii metforminem, vedla léčba empagliflozinem dávkovaným jednou denně k významnějšímu snížení HbA1c (tabulka 6) a klinicky významnému snížení FPG než při léčbě glimepiridem. Podávání empagliflozinu denně vedlo v porovnání s glimepiridem ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti, systolického

a diastolického krevního tlaku a statisticky významnému snížení podílu pacientů s hypoglykemickými příhodami (2,5 % u empagliflozinu, 24,2 % u glimepiridu,  $p < 0,0001$ ).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti po 104 týdnech ve studii s aktivní kontrolou porovnávající empagliflozin a glimepirid jako přídatnou léčbu k metforminu<sup>a</sup>

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

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

<sup>b</sup> Až 4 mg glimepiridu

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

<sup>2</sup> LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

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

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

#### Přídavná léčba k terapii inzulinem

##### *Empagliflozin jako přídavná terapie k opakovaným denním dávkám inzulinu*

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

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

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

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

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

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

\* hodnota p <0,0001

\*\* hodnota p = 0,0003

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

# hodnota p = 0,0040

### *Empagliflozin jako přídavná léčba k léčbě bazálním inzulinem*

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu jako přídavné léčby k léčbě bazálním inzulinem s nebo bez metforminu a/nebo derivátu sulfonylurey byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 78 týdnů. Během úvodních 18 týdnů byla podávána neměnná dávka inzulinu, která byla ale přizpůsobena tak, aby během následujících 60 týdnů bylo dosaženo FPG <110 mg/dl.

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

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

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

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

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

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

\* hodnota p <0,0001

\*\* hodnota p <0,025

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

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

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

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 až <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥30 až <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
n	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Výchozí hodnoty (průměr)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (95% CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
n	89	94	91	178	175
<b>Pacienti (%) dosahující HbA1c &lt;7 % při výchozím HbA1c ≥7 %<sup>2</sup></b>					
n	95	98	97	187	187
<b>Tělesná hmotnost (kg)<sup>2</sup></b>					
Výchozí hodnoty (průměr)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (95% CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
n	95	98	97	187	187
<b>TKs (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Výchozí hodnoty (průměr)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

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

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

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

\* p<0,0001

#### Kardiovaskulární parametry

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPA-REG OUTCOME porovnávala sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg s placebem jakožto přídatné léčby ke standardní terapii u pacientů s diabetem II. typu a kardiovaskulárním onemocněním. Celkem bylo léčeno 7 020 pacientů (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo 2 333), kteří byli sledováni po dobu 3,1 roku (medián). Průměrný věk byl 63 let, průměrný HbA1c byl 8,1 % a 71,5 % byli muži. Při zařazení do studie bylo 74 % pacientů léčeno metforminem, 48 % inzulinem a 43 % deriváty sulfonylurey. Přibližně polovina pacientů (52,2 %) měla eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ve 12. týdnu bylo pozorováno upravené průměrné (SE) zlepšení HbA1c při porovnání s výchozím stavem 0,11 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,65 % (0,02) a 0,71 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 a 25 mg. Po prvních 12 týdnech se kontrola glykémie optimalizovala nezávisle

na hodnocené léčbě. Proto se účinek zeslabil v 94. týdnu s upraveným průměrným (SE) zlepšením HbA1c 0,08 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,50 % (0,02) a 0,55 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 mg a 25 mg.

Byla prokázána superiorita empagliflozinu oproti placebu z hlediska prevence primárního kombinovaného cílového parametru, což bylo kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda. Tento léčebný účinek byl dán významným snížením kardiovaskulárního úmrtí, přičemž změny nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody nebyly významně ovlivněny. Snížení kardiovaskulárního úmrtí bylo srovnatelné u empagliflozinu 10 mg a 25 mg (obrázek 1) a bylo potvrzeno zlepšením celkovým přežitím (Tabulka 10).

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

Tabulka 10: Léčebný účinek u primárního složeného cílového parametru, jeho složky a mortalita<sup>a</sup>

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

KV = kardiovaskulární, IM = infarkt myokardu

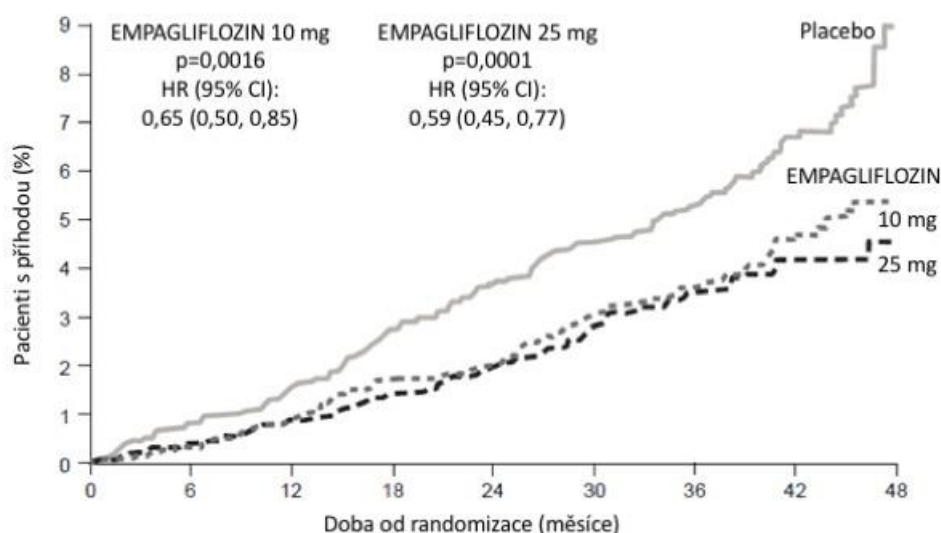
<sup>a</sup> Léčený soubor (TS), tj. pacienti, kterým byla podána nejméně jedna dávka hodnoceného přípravku

<sup>b</sup> Sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg

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

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

### Individuální dávky empagliflozinu vůči placebu



	Počet v ohrožení								
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

#### *Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci*

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

#### *Nefropatie*

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

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

#### *Plazmatické hladiny glukózy na lačno*

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

#### *Hladiny glukózy 2 hodiny postprandiálně*

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

#### *Pacienti s vysokým výchozím HbA1c >10 %*

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



### Tělesná hmotnost

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

### Krevní tlak

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>5</sup> Průměr upravený dle výchozího TKd, výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

\* hodnota p <0,0001

\*\* hodnota p <0,001

V předem specifikované sdružené analýze 4 placebem kontrolovaných studií vedla léčba empagliflozinem ke snížení systolického krevního tlaku (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) v porovnání s placebem (-0,5 mmHg) a diastolického krevního tlaku (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) v porovnání s placebem (-0,5 mmHg) ve 24. týdnu, které přetrvávalo až do 52. týdne.

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Farmakokinetika empagliflozinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu. Po perorálním podání byl empagliflozin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu  $t_{max}$  1,5 hodiny po podání. Plazmatické koncentrace následně klesaly ve dvou fázích, rychlé distribuční fázi a relativně pomalé terminální fázi. Průměrná plazmatická AUC v rovnovážném stavu a  $C_{max}$  byly při podávání empagliflozinu 10 mg jednou denně 1870 nmol.h/l, respektive 259 nmol/l a při podávání empagliflozinu 25 mg jednou denně 4740 nmol.h/l, respektive 687 nmol/l. Systémová expozice empagliflozinu se zvyšovala v závislosti na dávce. Farmakokinetické parametry empagliflozinu po jedné dávce a v rovnovážném stavu byly podobné, což naznačuje lineární farmakokinetiku v čase. Mezi zdravými jedinci a pacienty s diabetem II. typu nebyly ve farmakokinetice empagliflozinu žádné klinicky významné rozdíly.

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

(54 %). Většina lékové radioaktivity ve stolici byla nezměněná mateřská léčivá látka a přibližně polovina lékové radioaktivity vyloučené močí byla nezměněná mateřská léčivá látka.

#### *Zvláštní populace*

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Index tělesné hmotnosti*

Podle populační farmakokinetické analýzy neměl index tělesné hmotnosti žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu. Z této analýzy vyplynulo, že AUC byla u subjektů s BMI 30, 35, respektive 45 kg/m<sup>2</sup> o 5,82 %, 10,4 %, respektive 17,3 % nižší než u subjektů s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Pohlaví*

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

##### *Rasa*

Podle analýzy populační farmakokinetiky byla AUC pacientů asijské rasy s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup> o 13,5 % vyšší než u pacientů ostatních ras s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pediatrická populace*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

V dlouhodobých studiích toxicity na hlodavcích a psech byly zjištěny příznaky toxicity při expozicích vyšších nebo odpovídajících 10násobku klinické dávky empagliflozinu. Toxicita většinou odpovídala sekundární farmakologii spojené se ztrátou glukózy v moči a nerovnováhou elektrolytů a zahrnovala pokles tělesné hmotnosti a tělesného tuku, zvýšení příjmu potravy, průjem, dehydrataci, pokles sérových hladin glukózy a zvýšení ostatních sérových parametrů jako odpověď na zvýšený metabolismus proteinů a glukoneogenezi, změny močení, jako polyurie a glukosurie a mikroskopické

změny včetně mineralizace ledvin a některých měkkých a cévních tkání. K mikroskopickým důkazům účinků nadměrné farmakologie na ledviny zjištěným u některých druhů patřila také dilatace tubulů a tubulární a pánevní mineralizace při dávce přibližně 4krát vyšší než je klinická AUC expozice po dávce 25 mg empagliflozinu.

Empagliflozin není genotoxický.

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

Empagliflozin nezvyšoval výskyt nádorů u samic myši v dávkách až 1000 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 62násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. U samců myši vyvolával empagliflozin v dávce 1000 mg/kg/den, avšak ne v dávce 300 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 11násobku maximální klinické expozice empagliflozinu, karcinomy ledvin. Mechanismus účinku související s těmito nádory závisí na přirozené predispozici myších samců k onemocněním ledvin a metabolické dráze, která se nevyskytuje u člověka. Karcinomy ledvin u myších samců nejsou považovány za relevantní pro člověka.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrystalická celulóza

Hyprolóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E172)

#### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

#### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Perforované jednodávkové PVC/Al blistry.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Jardiance 10 mg potahované tablety

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg potahované tablety

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. května 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 14. února 2019

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

02/2019

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