

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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.

Pomocné látky so známym účinkom

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

Každá tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Jardiance 25 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 25 mg empagliflozínu.

Pomocné látky so známym účinkom

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

Každá tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetom 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, pozri 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 diabetu je odporúčaná začiatočná dávka 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne. U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín

v dávke 10 mg jedenkrát denne, majú eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl ≥ 60 ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Empagliflozín sa nemá začať podávať pacientom s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min. U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín a u ktorých eGFR trvalo klesá pod 60 ml/min/1,73 m² 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 m² 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 s ťažkou poruchou funkcie pečene dochádza k zvýšenej expozícii empagliflozínu. Terapeutické skúsenosti u pacientov s ťažkou 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, prehltávajú sa vcelku s vodou. Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie, avšak 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

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane empagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a smrteľných 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. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba empagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

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 s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s 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 spúšťač faktor DKA.

Jardiance sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom mellitus 1. typu. Údaje z programu klinických skúšaní u pacientov s diabetom 1. typu preukázali zvýšený výskyt DKA s častou frekvenciou u pacientov liečených empagliflozínom 10 mg a 25 mg ako doplnkom k inzulínu v porovnaní s placebom.

Porucha funkcie obličiek

Jardiance sa nemá začať podávať pacientom s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min. U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín a u ktorých je eGFR trvalo pod 60 ml/min/1,73 m² 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 m² 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 skúšaní 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).

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.

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, inhibítory 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).

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). U pacientov liečených empagliflozínom boli po uvedení lieku na trh zaznamenané prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy. U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest sa má zväžiť dočasné prerušenie liečby empagliflozínom.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Jardiance prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Amputácie dolných končatín

Počas 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.

Interferencia s testom 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorovanie kontroly glykémie pomocou testu 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania 1,5-AG sú pri vyhodnocovaní kontroly glykémie u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2 nespoľahlivé. Odporúča sa použitie alternatívnych metód monitorovania kontroly glykémie.

Laktóza

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózovo-galaktózovou malabsorpciou 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 (napr. indukcia rifampicínom alebo fenytoínom) na empagliflozín sa neskúmal. Súbežná liečba so známymi induktormi enzýmov UGT sa neodporúča z dôvodu možného rizika poklesu účinnosti. Ak sa musí súbežne podávať induktor týchto enzýmov UGT, je vhodné monitorovať kontrolu glykémie na vyhodnotenie dostatočnej odpovede na Jardiance.

Interakčná štúdia s gemfibrozilom, inhibítorom transportérov OAT3 a OATP1B1/1B3 *in vitro*, preukázala, že sa po súbežnom podávaní 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 hydrochlorotiazidom.

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 spôsobil interakcie s liečivami, 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

Nevykonali 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 diabetom mellitus 2. typu, z ktorých 10 004 pacientov dostávalo empagliflozín buď samotným, 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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z hlásených štúdií kontrolovaných placebom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

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

^a Ďalšie informácie nájdete v podčastiach nižšie.

^b 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.

^c 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 štúdií 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-týždňového skúšania).

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: 0,5 %, empagliflozín 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % počas úvodnej 18-týždňovej liečby, keď nebolo možné upraviť inzulín, empagliflozín 10 mg: 1,6 %, empagliflozín 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % 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.

V štúdií EMPA-REG OUTCOME sa u pacientov liečených empagliflozínom konzistentne vyskytoval počiatočný pokles eGFR (priemer: 3 ml/min/1,73 m²). Následne sa hodnota eGFR počas pokračujúcej liečby udržiavala. Priemerná hodnota eGFR sa po prerušení liečby vrátila na východiskovú hodnotu, čo svedčí o tom, že pri týchto zmenách funkcie obličiek môžu hrať úlohu akútne hemodynamické zmeny.

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: A10BK03

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 diabetom mellitus 2. typu a hyperglykémiou sa prefiltruje a reabsorbuje vyššie množstvo glukózy.

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

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu sa vylúčovanie glukózy močom zvýšilo okamžite po prvej dávke empagliflozínu a pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania. Zvýšené vylúčovanie glukózy močom sa na konci 4-týždňového obdobia liečby udržalo, pričom priemer bol približne 78 g/deň. Zvýšené vylúčovanie glukózy močom viedlo u pacientov s diabetom 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 β (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β). Navyše vylúčovanie 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. Glukozúria, 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 diabetu 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 diabetom 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_{1c}, 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 HbA1c 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 diabetom 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^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptín
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Východisková hodnota (priemer)	7,91	7,87	7,86	7,85
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Rozdiel oproti placebu ¹ (97,5 % IS)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Telesná hmotnosť (kg)				
Východisková hodnota (priemer)	78,23	78,35	77,80	79,31
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Rozdiel oproti placebu ¹ (97,5 % IS)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
STK (mmHg)⁴				
Východisková hodnota (priemer)	130,4	133,0	129,9	132,5
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Rozdiel oproti placebu ¹ (97,5 % IS)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

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

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného potvrdzujúceho testovania

³ 95 % IS

⁴ 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^a

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

Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	76,23	77,08	77,50
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
STK (mmHg)²			
Východisková hodnota (priemer)	128,8	128,7	129,3
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Pridavná liečba k pioglitazónu +/- liečba metformínom			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,16	8,07	8,06
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	78,1	77,97	78,93
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,34	-1,62	-1,47
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
STK (mmHg)³			
Východisková hodnota (priemer)	125,7	126,5	126

Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,7	-3,1	-4,0
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

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

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti v dôsledku sekvenčného potvrdzujúceho testovania

³ 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 výrazné 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^a

	Empagliflozín 10 mg ^b			Empagliflozín 25 mg ^b			Metformín ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Východisková hodnota (priemer)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Zmena z východiskovej hodnoty ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Porovnanie s empa. (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Porovnanie s met. (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformín, empa = empagliflozín

¹ priemer prispôbený podľa východiskovej hodnoty

^a Boli vykonané analýzy na celom analyzovanom súbore (FAS) pomocou prístupu pozorovaných prípadov (OC)

^b Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne pri podávaní spolu s metformínom

^c Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne

* $p \leq 0,0062$ 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

Prídavná liečba k liečbe metformínom a linagliptínom 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozín⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Východisková hodnota (priemer)	7,96	7,97	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	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
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Telesná hmotnosť (kg)³			
Východisková hodnota (priemer)	82,3	88,4	84,4
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-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
STK (mmHg)⁴			
Východisková hodnota (priemer)	130,1	130,4	131,0
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

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

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Pacienti randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo dostávali placebo a linagliptín 5 mg so základnou liečbou metformínom

⁶ 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 štúdií 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 štúdií porovnávajúcej empagliflozín s glimepiridom vo forme prídavnej liečby k metformínu^a

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

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

^b Až do 4 mg glimepiridu

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² 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
HbA1c (%) v 18. týždni			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,39	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) v 52. týždni²			
Východisková hodnota (priemer)	8,25	8,40	8,37
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 % v 52. týždni	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dávka inzulínu (IU/deň) v 52. týždni²			
Východisková hodnota (priemer)	89,94	88,57	90,38
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	10,16	1,33	-1,06
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Telesná hmotnosť (kg) v 52. týždni²			
Východisková hodnota (priemer)	96,34	96,47	95,37
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,44	-1,95	-2,04
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² 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^a

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

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

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

* hodnota p < 0,0001

** hodnota p < 0,025

Pacienti s poruchou 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 poruchou funkcie 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^a

	Placebo	empagliflozín 10 mg	empagliflozín 25 mg	Placebo	empagliflozín 25 mg
	eGFR ≥ 60 až < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Východisková hodnota (priemer)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Rozdiel oproti placebo ¹ (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
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Telesná hmotnosť (kg)²					
Východisková hodnota (priemer)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Rozdiel oproti placebo ¹ (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
STK (mmHg)²					
Východisková hodnota (priemer)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

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

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² 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 m², 17,8 % 45-60 ml/min/1,73 m² a 7,7 % 30-45 ml/min/1,73 m².

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 prevencii 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 používajúcich empagliflozín súbežne s inhibítormi DPP-4 ani u afroamerických pacientov, pretože zastúpenie týchto skupín v štúdiu EMPA-REG OUTCOME bolo obmedzené.

Tabuľka 10: Účinok liečby na primárny kombinovaný cieľ, jeho komponenty a úmrtnosť^a

	Placebo	Empagliflozín^b
N	2 333	4 687
Čas do prvého výskytu KV úmrtia, nefatálny IM alebo nefatálna mŕtvice N(%)	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
KV úmrtie N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-hodnota		<0,0001
Nefatálny IM N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-hodnota		0,2189
Nefatálna mŕtvice N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-hodnota		0,1638
Celková úmrtnosť N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-hodnota		<0,0001
Nekardiovaskulárna úmrtnosť N (%)	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

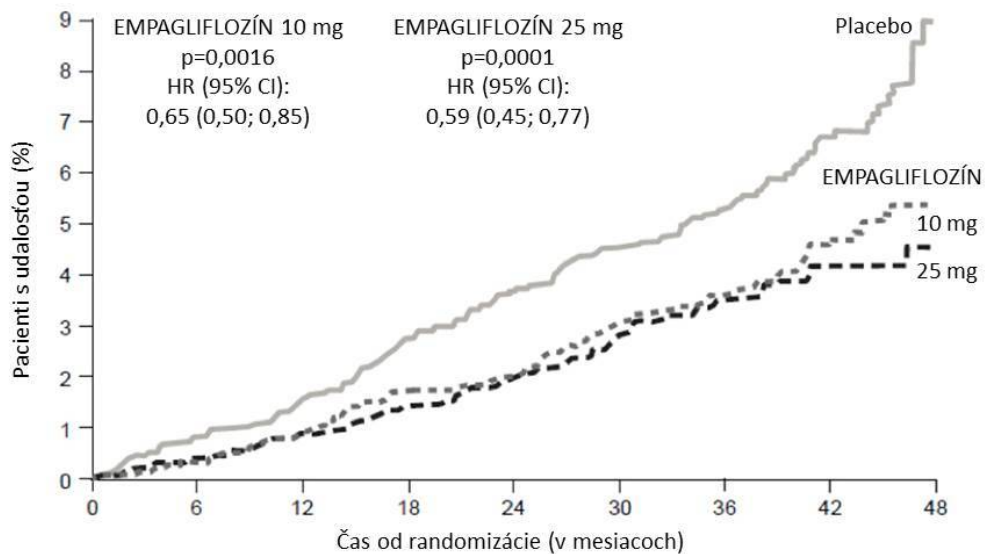
^a Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

^b 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

Srdcové zlyhanie vyžadujúce hospitalizáciu

V štúdií EMPA-REG OUTCOME znížil empagliflozín v porovnaní s placebom riziko srdcového zlyhania vyžadujúce hospitalizáciu (empagliflozín 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65, 95 % CI 0,50; 0,85).

Nefropatia

V štúdií EMPA-REG OUTCOME bola pre čas do prvej nefropatickej udalosti hodnota HR 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) pre empagliflozín (12,7 %) v porovnaní s placebom (18,8 %).

Okrem toho u pacientov s východiskovou makroalbuminúriou empagliflozín preukázal vyšší (HR 1,82, 95 % CI 1,40; 2,37) výskyt trvalej normo- alebo mikroalbuminúrie (49,7 %) v porovnaní s placebom (28,8 %).

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 diabetom 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 diabetom mellitus 2. typu a nekontrolovaným krvným tlakom^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) v 12. týždni¹			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,87	7,92
Zmena od východiskovej hodnoty ²	0,03	-0,59	-0,62
Rozdiel oproti placebu ² (95 % IS)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24-hodinový STK v 12. týždni³			
Východisková hodnota (priemer)	131,72	131,34	131,18
Zmena od východiskovej hodnoty ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Rozdiel oproti placebu ⁴ (95 % IS)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24-hodinový DTK v 12. týždni³			
Východisková hodnota (priemer)	75,16	75,13	74,64
Zmena od východiskovej hodnoty ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Rozdiel oproti placebu ⁵ (95 % IS)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Celý analyzovaný súbor (FAS)

¹ LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom

² Priemer upravený podľa východiskovej HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

³ LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom alebo po zmene záchranej liečby antihypertenzívom

⁴ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty SKT, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

⁵ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty DKT, 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.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Jardiance v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s diabetom 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/l a C_{max} bola 259 nmol/l a pri 25 mg empagliflozínu bola AUC v rovnovážnom stave 4 740 nmol.h/l 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 klírnsu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 39,1 % a reziduálne variability klírnsu 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 [¹⁴C]-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 ťažkou poruchou funkcie obličiek približne o 20 %, u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) 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 ťažkou 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 miernou a ťažkou 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 Puga sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 23 % a C_{max} približne o 4 %, u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa a Puga sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 47 % a C_{max} približne o 23 % a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene podľa Childa a Puga sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 75 % a C_{max} 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/m², o 10,4 % u pacientov s BMI 35 kg/m² a o 17,3 % u pacientov s BMI 45 kg/m² v porovnaní s jedincami s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m².

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/m² v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m².

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdií fázy 1 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti empagliflozínu (5 mg, 10 mg a 25 mg) u detí a dospievajúcich vo veku od ≥ 10 do < 18 rokov s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých pacientov.

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 benígne 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 expozície empagliflozínu, vo vyššej miere pozorovali nádory intersticiálnych buniek semenníkov. Obe 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 pokrívenie 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
bezvodý 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 musia 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 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

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. február 2019

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 (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) 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 (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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 POMOCNÝCH 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 ĽUDSKÝM 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 POMOCNÝCH 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 ĽUDSKÝM 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 EXSPIRÁCIE

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

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, lekárnik 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, lekárnik 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

Čo je Jardiance

Jardiance obsahuje liečivo empagliflozín.

Jardiance je členom skupiny liekov nazývaných inhibítory kotransportéra pre sodík a glukózu 2 (SGLT2).

Na čo sa Jardiance používa

- 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.

Ako Jardiance účinkuje

Jardiance účinkuje tak, že vo vašich obličkách blokuje bielkovinu SGLT2. To spôsobuje vylučovanie cukru (glukózy) z krvi močom. Jardiance tak znižuje množstvo cukru vo vašej krvi.

Tento liek môže tiež pomôcť predchádzať ochoreniu srdca.

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:

- 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“- zriedkavého, ale závažného, niekedy život ohrozujúceho 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 alebo s pečeňou, váš lekár vás môže požiadať, aby ste užívali iný liek.
- ak by u vás mohlo existovať riziko dehydratácie, napríklad:
 - ak vraciate, ak máte hnačku alebo horúčku alebo ak nie ste schopný jesť alebo piť,
 - ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču [diuretiká] alebo znižujú krvný tlak,
 - ak máte viac ako 75 rokov.Možné prejavy sú uvedené v časti 4 pod nadpisom „Dehydratácia“. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Jardiance prestali užívať dovedy, kým sa stav neupraví, a predišli tak strate príliš veľkého množstva tekutín. Opýtajte sa na spôsoby, ako predísť dehydratácii.
- ak máte 85 rokov alebo viac, pretože nesmiete začať užívať Jardiance.
- ak máte závažnú infekciu obličiek alebo močových ciest s horúčkou. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Jardiance prestali užívať dovedy, kým sa stav neupraví.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

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 dospelí

Liek Jardiance sa neodporúča pre deti a dospelých 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 lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká). 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.
- 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 svojím 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, neved'te 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.

Jardiance obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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

- Tabletú prehltnite vcelku a zapite ju vodou.
- Tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletú 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.

Vhodná diéta a cvičenie pomáhajú vášmu telu 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 akékoľvek 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:

Závažná alergická reakcia pozorovaná s neznámou frekvenciou (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov)

Možné prejavy závažnej alergickej reakcie môžu zahŕňať:

- opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže viesť k problémom s dýchaním alebo prehĺtaním.

Diabetická ketoacidóza, pozorovaná zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Toto sú prejavy diabetической 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,
- znátenosť,
- 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), pozorovaná 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, pozorovaná 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, pozorovaná menej často (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Neexistujú špecifické prejavy dehydratácie, môžu však zahŕňať:

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

Ďalšie vedľajšie účinky počas užívania Jardiance:

Časté

- kvasinková infekcia pohlavných orgánov (aftózny zápal),
- vylučovanie väčšieho objemu moču ako zvyčajne alebo častejšia potreba močiť,
- svrbenie,
- vyrážka alebo červená koža - môže svrbieť a zahŕňať vyvýšené hrčky, vytekajúcu tekutinu alebo pľuzgiere,
- smäd,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zvýšenie hladín tuku v krvi (cholesterol).

Menej časté

- žihľavka,
- napätie alebo bolesť pri vyprázdňovaní močového mechúra,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zníženie funkcie obličiek (kreatinín alebo močovina),
- krvné vyšetrenia môžu preukázať nárast počtu červených krviniek v krvi (hematokrit).

Neznáme

- nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik 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 (pozri koniec časti 2, „Jardiance obsahuje sodík“), 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 oboch 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 oboch 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 Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grécko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte 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 Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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 80 105-7870

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>.