

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 dospelých 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.

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

Porucha funkcie obličiek

Jardiance sa nemá začať podávať pacientom s eGFR pod 60 ml/min/1,73 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 zvážiť 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 zvážiť 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.

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 na empagliflozín sa neskúmal. Má sa predísť súbežnej liečbe so známymi induktormi enzýmov UGT z dôvodu možného rizika poklesu účinnosti.

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Do klinických štúdií na vyhodnotenie bezpečnosti empagliflozínu bolo zaradených celkovo 15 582 pacientov s 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 štúdiu EMPA-REG Outcome sa hodnoty hematokritu vrátili k východiskovým hodnotám po kontrolnom období 30 dní od ukončenia liečby.

* pozri časť 4.4

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

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

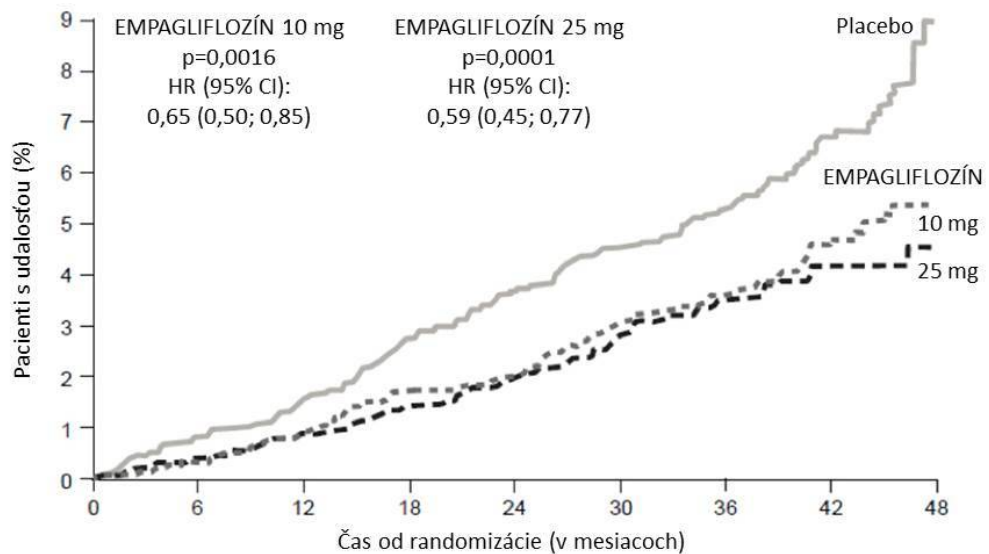
^a Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

^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 štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu 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.

Deti a dospievajúci

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 dospievajúcich, 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 pokrytie kostí končatiny u potkanov a zvýšený výskyt embryofetálnych potratov u králikov.

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

V štúdiách juvenilnej toxicity empagliflozínu u populácie potkanov od 21. dňa po narodení do 90. dňa po narodení sa nepozorovala žiadna nežiaduca, naopak minimálna až mierna renálna tubulárna a pelvická dilatácia u mladých potkanov iba pri dávke 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne

11 - násobku maximálnej klinickej dávky 25 mg. Tieto zistenia chýbali po 13 - týždňovom rekonvalescenčnom období bez lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
sodná soľ kroskarmelózy
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 nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Jardiance 10 mg filmom obalené tablety

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg filmom obalené tablety

EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2014

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>. Dátum poslednej revízie textu: 14. október 2019

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Žltobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S5“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „850“ na druhej strane (dĺžka tablety: 19,2 mm, hrúbka tablety: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Hnedožlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S5“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „1000“ na druhej strane (dĺžka tablety: 21,1 mm, hrúbka tablety: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Ružovobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S12“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „850“ na druhej strane (dĺžka tablety: 19,2 mm, hrúbka tablety: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Tmavohnedé fialové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S12“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „1000“ na druhej strane (dĺžka tablety: 21,1 mm, hrúbka tablety: 9,7 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Synjardy je indikovaný na liečbu dospelých s diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a pohybovej aktivite

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálne tolerovanou dávkou metformínu samotného,
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetes u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi,
- u pacientov, ktorí sa už liečia kombináciou empagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

Výsledky štúdií týkajúce sa kombinácií, účinkov na kontrolu glykémie a kardiovaskulárnych príhod, ako aj skúmanej populácie pacientov, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Dávkovanie sa má individuálne nastaviť na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti užívania odporúčanej dennej dávky 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu, pričom sa nepresiahne maximálna odporúčaná denná dávka metformínu.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom (samotným alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetes)

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetes má odporúčaná začiatková dávka Synjardy poskytovať 5 mg empagliflozínu dvakrát denne (10 mg denná dávka) a dávku metformínu podobnú dávke užíwanej dovtedy. U pacientov, ktorí znášajú celkovú dennú dávku 10 mg empagliflozínu a ktorí potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa dávka môže zvýšiť na celkovú dennú dávku 25 mg empagliflozínu.

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

U pacientov, ktorí prechádzajú zo samostatných tabliet empagliflozínu a metformínu

Pacienti, ktorí prechádzajú zo samostatných tabliet empagliflozínu (10 mg a 25 mg celková denná dávka) a metformínu na Synjardy, majú dostávať rovnakú dennú dávku empagliflozínu a metformínu, akú už užívali alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu.

Pre rôzne dávky metformínu je Synjardy k dispozícii v silách 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu, 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu, 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu a 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkciou obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky. Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov.

Ak nie je dostupná príslušná sila lieku Synjardy, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

Tabuľka 1: Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

GFR ml/min	Metformín	Empagliflozín
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zväziť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Maximálna denná dávka je 25 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Nezačínajte liečbu empagliflozínom. Dávku je potrebné upraviť alebo udržať na maximálnej dennej dávke 10 mg.
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Empagliflozín sa neodporúča.
<30	Metformín je kontraindikovaný.	Empagliflozín sa neodporúča.

Porucha funkcie pečene

Tento liek sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Staršie osoby

Vzhľadom na mechanizmus účinku bude znížená funkcia obličiek viesť k zníženej glykemickej účinnosti empagliflozínu. Pretože sa metformín vylučuje obličkami a u starších osôb existuje vyššia pravdepodobnosť, že budú mať zníženú funkciu obličiek, Synjardy sa má používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Ako pomoc pri predchádzaní laktátovej acidóze súvisiacej s metformínom je nevyhnutné sledovať funkciu obličiek, najmä u starších pacientov (pozri časti 4.3 a 4.4). 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 s empagliflozínom u pacientov vo veku 85 rokov a starších sa neodporúča začínať liečbu v tejto populácii (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Synjardy u detí a dospelých vo veku 0 až 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Synjardy sa má užívať dvakrát denne s jedlom na zníženie gastrointestinálnych nežiaducich účinkov súvisiacich s metformínom. Všetci pacienti majú pokračovať vo svojej diéte s dostatočným rozdelením príjmu cukrov počas dňa. Obézni pacienti majú pokračovať v ich diéte s obmedzeným energetickým príjmom.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie. V tom istom čase sa však nemá užiť dvojnásobná dávka. V takom prípade sa má vynechaná dávka preskočiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická prekóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy, ktoré môžu meniť funkciu obličiek, ako je napr.: dehydratácia, závažná infekcia, šok.
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (obzvlášť akútne ochorenie alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), ako je napr.: dekompenzované zlyhanie srdca, dýchacej sústavy, infarkt myokardu v nedávnej minulosti, šok.
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časť 4.5).

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

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

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

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dýchaním, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi ($< 7,35$), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Funkcia obličiek

Vzhľadom na mechanizmus účinku bude znížená funkcia obličiek viesť k zníženej glykemickej účinnosti empagliflozínu. GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s $GFR < 30$ ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Funkcia srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca je vyššie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. U pacientov so stabilným chronickým zlyhávaním srdca je možné liek Synjardy používať spolu s pravidelným sledovaním funkcie srdca a obličiek. U pacientov s akútnym a nestabilným zlyhávaním srdca je liek Synjardy kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Poškodenie pečene

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

Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

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 Synjardy 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 zvážiť dočasné prerušenie liečby liekom Synjardy.

Infekcie močových ciest

V súhrnných placebom kontrolovaných dvojito zaslepených skúškach v trvaní 18 až 24 týždňov celková frekvencia výskytu infekcie močových ciest, ktorá sa hlásila ako nežiaduca udalosť, bola u pacientov liečených 10 mg empagliflozínu k základnej liečbe metformínom vyššia v porovnaní s pacientmi liečenými placebom alebo 25 mg empagliflozínu k základnej liečbe metformínom (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 zvážiť dočasné vysadenie empagliflozínu.

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 Synjardy prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Amputácie dolných končatín

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

Zvýšený hematokrit

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

Staršie osoby

Účinok empagliflozínu na vylučovanie glukózy močom súvisí s osmotickou diurézou, ktorá môže ovplyvniť stav hydratácie. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa môže vyskytovať zvýšené riziko deplécie objemu. Je preto potrebná zvýšená opatrnosť pri príjme tekutín v prípade súbežného podávania liekov, ktoré môžu spôsobovať 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 (pozri časť 4.2).

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 miery 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 Synjardy pozitívny výsledok vyšetrenia glukózy v moči.

4.5 Liekové a iné interakcie

Spolu podávanie opakovaných dávok empagliflozínu a metformínu u zdravých jedincov významne nemení farmakokinetiku empagliflozínu alebo metformínu.

Pri lieku Synjardy sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie. Nasledujúce tvrdenia odzrkadľujú informácie, ktoré sú dostupné pri jednotlivých liečivách.

Empagliflozín

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

Keďže Synjardy obsahuje empagliflozín, môže prispieť k diuretickému účinku tiazidu a kľúčových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na empagliflozín

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

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

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

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

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

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

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

Účinky empagliflozínu na iné lieky

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

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

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

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

Metformín

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

Transportéry organických kationov (organic cation transporters, OCT)

Metformín je substrátom transportérov OCT1 aj OCT2. Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi transportéra OCT1 (napr. verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu,
- induktormi transportéra OCT1 (napr. rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu,
- inhibítormi transportéra OCT2 (napr. cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálnu elimináciu metformínu, a tým zvýšiť koncentrácie metformínu v plazme,
- inhibítormi transportérov OCT1 aj OCT2 (napr. krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov s metformínom sa odporúča opatrnosť, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože sa môže zvýšiť koncentrácia metformínu v plazme. Keďže inhibítory/induktory OCT môžu ovplyvniť účinnosť metformínu, v prípade potreby možno zväziť úpravu dávky metformínu.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Glukokortikoidy (podávané systémovým a lokálnym spôsobom), beta-2 agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, najmä na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

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 metformínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tohto lieku alebo 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. Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že užívanie metformínu u gravidných žien nie je spojené so zvýšeným rizikom vrodených malformácií. Štúdie na zvieratách s kombináciou empagliflozínu a metformínu alebo s metformínom samotným preukázali reprodukčnú toxicitu len pri vyšších dávkach metformínu (pozri časť 5.3).

Ak pacientka plánuje graviditu a počas gravidity sa odporúča, aby sa diabetes mellitus neliečil týmto liekom, ale aby sa na udržanie čo najnormálnejších hladín glukózy v krvi použil inzulín, aby sa znížilo riziko malformácií plodu, ktoré je spojené s abnormálnymi hladinami glukózy v krvi.

Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nepreukázal sa žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat liečených žien. O vylučovaní empagliflozínu do mlieka nie sú u ľudí k dispozícii žiadne údaje. Dostupné údaje pri zvieratách preukázali vylučovanie empagliflozínu a metformínu do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Tento liek sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Synjardy 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 Synjardy používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Do klinických štúdií na vyhodnotenie bezpečnosti empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu bolo zaradených celkovo 12 245 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, z ktorých 8 199 pacientov bolo liečených empagliflozínom vo forme prídavnej liečby k metformínu podávanému samostatne alebo ako prídavok k sulfonylmočovine, pioglitazónu alebo inzulínu.

Placebom kontrolované dvojito zaslepené štúdie 18- až 24-týždňovej expozície zahŕňali 3456 pacientov, z ktorých 1271 bolo liečených 10 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu a 1259 bolo liečených 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu. Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti v klinických štúdiách pri kombinácii s inzulínom a/alebo sulfonylmočovinou boli hypoglykémia, infekcie močových ciest, infekcie genitálneho traktu a zvýšená miera močenia (pozri popis vybraných vedľajších účinkov). V klinických štúdiách s empagliflozínom vo forme prídavnej liečby k metformínu sa neidentifikovali žiadne ďalšie nežiaduce reakcie v porovnaní s vedľajšími účinkami pri jednotlivých zložkách.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) zo štúdií kontrolovaných placebom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Infekcie a nákazy</i>		Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov ^{1,2} , infekcia močových ciest (vrátane pyelonefritídy a urosepsy) ^{1,2}				Nekrotizujúca a fasciitída perinea (Fournierova gangréna) ^a
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (pri užívaní so sulfonylmočovinou alebo inzulínom) ¹	Smäd ²		Diabetická ketoacidóza ^a	Laktátová acidóza ³ Nedostato k vitamínu B12 ^{3,4}	
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti ³				
<i>Poruchy ciev</i>			Deplécia objemu ^{1,2}			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Gastrointestinálne príznaky ^{3,5}					
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					Abnormality vyšetrení funkcie pečene ³ Hepatitída ³	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus (generalizovaný) ^{2,3} Vyrážka	Urtikária		Erytém ³	Angioedém
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Zvýšená miera močenia ^{1,2}	Dysúria ²			
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hladina lipidov v sére ^{2, b}	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/ pokles glomerulárnej filtrácie ¹ Zvýšený hematokrit ^{2, c}			

¹ Ďalšie informácie nájdete v podčastiach nižšie.

² Identifikované nežiaduce reakcie empagliflozínu v monoterapii.

³ Identifikované nežiaduce reakcie metformínu v monoterapii.

⁴ Dlhodobá liečba metformínom bola spojená so zníženou absorpciou vitamínu B12, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastická anémia).

⁵ Gastrointestinálne príznaky, ako je napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla sa objavujú najčastejšie počas začiatku liečby a vo väčšine prípadov odoznejú spontánne.

^a Pozri časť 4.4

^b Priemerné percentuálne nárasty v porovnaní s východiskovou hodnotou boli pri celkovom cholesterole 5,0 % pre 10 mg empagliflozínu a 5,2 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 3,7 % pre placebo; pri HDL-cholesterole

4,6 % pre 10 mg empagliflozínu a 2,7 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s -0,5 % pre placebo a pri LDL-cholesterole 9,1 % pre 10 mg empagliflozínu a 8,7 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní so 7,8 % pre placebo; pri triglyceridoch 5,4 % pre 10 mg empagliflozínu a 10,8 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 12,1 % pre placebo.

° Priemerné zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou hematokritu boli 3,6 % pre 10 mg empagliflozínu a 4,0 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 0 % pre placebo. V štúdií EMPA-REG OUTCOME sa hodnoty hematokritu vrátili k východiskovým hodnotám po kontrolnom období 30 dní od ukončenia liečby.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od základnej liečby v príslušných štúdiách a bola podobná pri empagliflozíne a placebe vo forme prídavnej liečby k metformínu, prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu, pri kombinácii empagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s pacientmi liečenými empagliflozínom a metformínom ako samostatnými zložkami a ako prídavná liečba k štandardnej liečbe. Zvýšená frekvencia sa zaznamenala v prípade, ak sa empagliflozín podával vo forme prídavnej liečby k metformínu a sulfonylmočovine (10 mg empagliflozínu: 16,1 %, 25 mg empagliflozínu: 11,5 % a placebo: 8,4 %) alebo vo forme prídavnej liečby k metformínu a inzulínu (10 mg empagliflozínu: 31,3 %, 25 mg empagliflozínu: 36,2 % a placebo: 34,7 %).

Silná hypoglykémia (udalosti vyžadujúce pomoc)

Celková frekvencia výskytu pacientov s príhodami silnej hypoglykémie bola nízka (< 1 %) a podobná pri empagliflozíne a placebe vo forme prídavnej liečby k metformínu a pri kombinácii empagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s pacientmi liečenými empagliflozínom a metformínom ako samostatnými zložkami a ako prídavná liečba k štandardnej liečbe. Udalosti silnej hypoglykémie sa objavili u 0,5 % pacientov liečených 10 mg empagliflozínu, 0 % pacientov liečených 25 mg empagliflozínu a 0,5 % pacientov liečených placebom pri pridaní k metformínu a inzulínu. Pri kombinácii metformínu a sulfonylmočoviny a vo forme prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu sa udalosť silnej hypoglykémie nevyskytla u žiadneho pacienta.

Infekcia močových ciest

Celková frekvencia výskytu nežiaducich udalostí infekcie močových ciest bola vyššia u pacientov liečených metformínom, ktorí dostávali 10 mg empagliflozínu (8,8 %) v porovnaní s 25 mg empagliflozínu (6,6 %) alebo placebom (7,8 %). 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 infekcií močových ciest (t. j. mierna/stredne závažná/závažná) bola podobná placebu. Udalosti infekcie močových ciest sa častejšie hlásili pri 10 mg empagliflozínu v porovnaní s placebom u žien, ale nie pri 25 mg empagliflozínu. Frekvencie výskytu infekcií močových ciest boli nízke u mužov a medzi liečebnými skupinami boli vyrovnané.

Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov

U pacientov liečených metformínom, ktorí dostávali 10 mg empagliflozínu (4,0 %) a 25 mg empagliflozínu (3,9 %), sa v porovnaní s placebom (1,3 %) častejšie hlásila vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iné infekcie pohlavných orgánov a častejšie sa hlásili u žien pri empagliflozíne v porovnaní s placebom. Táto odlišnosť vo frekvencii výskytu bola menej výrazná u mužov. Intenzita infekcií pohlavných orgánov bola mierna a stredne závažná, žiadna z nich nebola závažná.

Zvýšená miera močenia

Ako sa predpokladalo na základe mechanizmu účinku, zvýšená miera močenia (na základe hodnotenia PT vyšetrenia vrátane polakizúrie, polyúrie a noktúrie) sa vo vyšších frekvenciách pozorovala u pacientov liečených metformínom, ktorí dostávali 10 mg empagliflozínu (3,0 %) a 25 mg empagliflozínu (2,9 %) v porovnaní s placebom (1,4 %) vo forme prídavnej liečby k metformínu. Intenzita zvýšenej miery močenia bola mierna až stredne závažná. Frekvencia výskytu hlásenej noktúrie bola medzi placebom a empagliflozínom porovnateľná (< 1 %).

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 metformínom, ktorí dostávali empagliflozín, nízka: 0,6 % pri 10 mg empagliflozínu, 0,3 % pri 25 mg empagliflozínu a 0,1 % pri placebe. Účinok empagliflozínu na vylučovanie glukózy močom súvisí s osmotickou diurézou, ktorá môže ovplyvniť stav hydratácie pacientov vo veku 75 rokov a starších. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa udalosti deplécie objemu hlásili u jedného pacienta liečeného 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu.

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 vo forme prídavnej liečby k metformínu (nárast kreatinínu v krvi: empagliflozín 10 mg 0,5 %, empagliflozín 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %, pokles glomerulárnej filtrácie: empagliflozín 10 mg 0,1 %, empagliflozín 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

Úvodné nárasty kreatinínu a úvodné poklesy odhadovanej glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených empagliflozínom ako prídavnou liečbou k liečbe metformínom 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

Empagliflozín

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.

Metformín

Pri dávkach metformínu až do 85 g sa hypoglykémia nepozorovala, hoci v takýchto prípadoch sa objavila laktátová acidóza. Predávkovanie vysokými dávkami metformínu alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je naliehavým zdravotným stavom a musí sa liečiť v nemocnici.

Liečba

V prípade predávkovania sa má začať s liečbou, ktorá je primeraná klinickému stavu pacienta. Najúčinnjšou metódou na odstránenie laktátu a metformínu je hemodialýza. Odstránenie empagliflozínu hemodialýzou sa neskúmalo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácia perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD20

Mechanizmus účinku

Synjardy kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetes mellitus typu 2: empagliflozín, inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2) a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov.

Empagliflozín

Empagliflozín je reverzibilný, vysoko účinný (IC_{50} 1,3 nmol) a selektívny kompetitívny inhibítor SGLT2. Empagliflozín neinhibuje iné transportéry glukózy, ktoré sú dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je 5000-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 k jeho expresii v ostatných tkanivách nedochádza alebo je veľmi nízka. Ako hlavný transportér zodpovedá za reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hyperglykémiou sa prefiltruje a reabsorbuje vyššie množstvo glukózy.

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

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vylučovanie glukózy močom zvýšilo okamžite po prvej dávke empagliflozínu a pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania. Zvýšené vylučovanie glukózy močom sa na konci 4-týždňového obdobia liečby udržalo, pričom priemer bol približne 78 g/deň pri 25 mg empagliflozínu. Zvýšené vylučovanie glukózy močom viedlo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu k okamžitému zníženiu plazmatickej hladiny glukózy.

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

Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu a postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nespôsobuje hypoglykémiu.

Metformín môže účinkovať prostredníctvom 3 mechanizmov:

- znížením tvorby hepatálnej glukózy inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy vo svaloch zvýšením citlivosti na inzulín,
- a spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu účinkom na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých typov membránových transportérov glukózy (GLUT) známych v súčasnosti.

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho účinku na glykémiu, priaznivý účinok na metabolizmus lipidov. Toto sa preukázalo v terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Glykemická účinnosť a kardiovaskulárne účinky boli hodnotené v 9 dvojito zaslepených, placebom alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdiách v trvaní minimálne 24 týždňov, v ktorých sa celkovo liečilo 10 366 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, z ktorých 2 950 dostávalo 10 mg empagliflozínu a 3 701 dostávalo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu. Z týchto pacientov bolo 266 alebo 264 pacientov liečených 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu a inzulínu.

Liečba empagliflozínom v kombinácii s metformínom s inými antidiabetikami (pioglitazón, sulfonylmočovina, inhibítory DPP-4 a inzulín) alebo bez nich viedla ku klinicky významným zlepšeniam hodnoty HbA1c, plazmatickej hladiny glukózy nalačno (FPG), telesnej hmotnosti, 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. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa pri liečbe empagliflozínom pozorovali číselne nižšie zníženia hodnoty HbA1c. Vyššia východisková hodnota HbA1c sa spájala s väčším poklesom hodnoty HbA1c. Empagliflozín ako doplnok k bežnej liečbe navyše znížil kardiovaskulárnu úmrtnosť u pacientov s diabetes 2. typu a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, sulfonylmočovine, pioglitazónu

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, metformínu a sulfonylmočovine alebo pioglitazónu a metformínu 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

Prídavná liečba k liečbe metformínom^a			
	Placebo	empagliflozín	
		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 placebo 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 placebo 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 placebo ¹ (95 % IS)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Prídavná liečba k liečbe metformínom a sulfonylmočovinou^a			
	Placebo	empagliflozín	
		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		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)

(97,5 % IS)			
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)
Prídavná liečba k liečbe pioglitazónom + metformín^b			
	Placebo	empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	79,45	79,44	80,98
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,40	-1,74	-1,59
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
STK (mmHg)^{2,3}			
Východisková hodnota (priemer)	125,5	126,3	126,3
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,8	-3,5	-3,3
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

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

^b Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (FAS, LOCF)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

³ LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

* hodnota $p < 0,0001$

** hodnota $p < 0,01$

Empagliflozín v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

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

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni porovnávajúce empagliflozín v kombinácii s metformínom s jednotlivými zložkami^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 ≤ 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 samostatne 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)³		
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 Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

³ 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 sa vyhodnotila v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní trvajúcom 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	empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) v 18. týždni^a			
Východisková hodnota (priemer)	8,29	8,42	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) v 52. týždni^b			
Východisková hodnota (priemer)	8,26	8,43	8,38
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 % v 52. týždni^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Dávka inzulínu (IU/deň) v 52. týždni^{b, 3}			
Východisková hodnota (priemer)	91,01	91,77	90,22
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	12,84	0,22	-2,25
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Telesná hmotnosť (kg) v 52. týždni^b			
Východisková hodnota (priemer)	97,78	98,86	94,93
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,42	-2,47	-1,94
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (FAS, LOCF)

^b Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (PPS-Completers, LOCF)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

³ 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 $p \leq 0,0005$

** hodnota $p < 0,005$

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu so súběžnou liečbou metformínom sa vyhodnotila v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní trvajúcom 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. Cieľová hodnota HbA1c < 7 % sa dosiahla pri väčšom podiele pacientov liečených empagliflozínom a s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7,0 % v porovnaní s placebom (tabuľka 8).

V 78. týždni sa účinkom empagliflozínu udržalo zníženie hodnoty HbA1c a použitie nižšej dávky inzulínu. 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^a

	Placebo	empagliflozín 10 mg	empagliflozín 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) v 18. týždni			
Východisková hodnota (priemer)	8,02	8,21	8,35
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) v 78. týždni			
Východisková hodnota (priemer)	8,03	8,24	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Dávka bazálneho inzulínu (IU/deň) v 78. týždni			
Východisková hodnota (priemer)	49,61	47,25	49,37
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	4,14	-2,07	-0,28
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Analýza podskupiny celého analyzovaného súboru (FAS) u pacientov užívajúcich doplnujúcu základnú liečbu metformínom - 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 $p \leq 0,025$

Empagliflozín a linagliptín vo forme prídavnej liečby k metformínu

V dvojito zaslepenej štúdií u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie poskytla 24-týždňová liečba obidvoma dávkami empagliflozínu a linagliptínu pridaná k liečbe metformínom štatisticky významné ($p < 0,0001$) zníženia hodnoty HbA1c (zmena od východiskovej hodnoty -1,08 % pri 10 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu, 1, 19 % pri 25 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu, -0,70 % pri 5 mg linagliptínu). V porovnaní s 5 mg linagliptínu poskytl obidve dávky empagliflozínu a 5 mg linagliptínu štatisticky významné zníženia FPG a krvného tlaku. Obe dávky poskytl podobné, štatisticky významné zníženia telesnej hmotnosti, vyjadrenej v kg a vo forme percentuálnej zmeny. Cieľová hodnota HbA1c < 7 % sa dosiahla pri väčšom podiele pacientov liečených empagliflozínom, s

východiskovou hodnotou HbA1c $\geq 7,0$ % a liečených empagliflozínom a linagliptínom v porovnaní s 5 mg linagliptínu. Klinicky významné zníženia hodnoty HbA1c sa udržiavali počas 52 týždňov.

Empagliflozín dvakrát denne oproti dávkovaniu jedenkrát denne vo forme prídavnej liečby k liečbe metformínom

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu dvakrát denne oproti dávkovaniu jedenkrát denne (denná dávka 10 mg a 25 mg) vo forme prídavnej liečby u pacientov s dostatočnou kontrolou glykémie užívajúcich metformín v monoterapii sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií trvajúcej 16 týždňov. Všetky liečby empagliflozínom viedli k významným zníženiam hodnoty HbA1c od východiskovej hodnoty (celkový priemer 7,8 %) po 16 týždňoch liečby v porovnaní s placebom. Dávkovacie režimy empagliflozínu dvakrát denne k základnej liečbe metformínom viedli k porovnateľným zníženiam hodnôt HbA1c oproti dávkovacím režimom jedenkrát denne s odlišnosťou liečby v zníženíach hodnoty HbA1c od východiskového stavu do 16. týždňa -0,02 % (95 % IS -0,16, 0,13) pri 5 mg empagliflozínu dvakrát denne oproti 10 mg jedenkrát denne a -0,11 % (95 % IS -0,26, 0,03) pri 12,5 mg empagliflozínu dvakrát denne oproti 25 mg jedenkrát denne.

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 9).

Účinnosť prevencie kardiovaskulárneho úmrtia nebola preukázateľne stanovená u pacientov používajúcich empagliflozín súbežne s inhibítormi DPP-4 ani u pacientov čiernej pleti, pretože zastúpenie týchto skupín v štúdií EMPA-REG OUTCOME bolo obmedzené.

Tabuľka 9: Účinnosť liečby na primárny kombinovaný cieľ, jeho komponenty a úmrtnosť^a

	Placebo	Empagliflozín ^b
N	2 333	4 687
Čas do prvého výskytu KV úmrtia, nefatálneho IM alebo nefatálnej 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

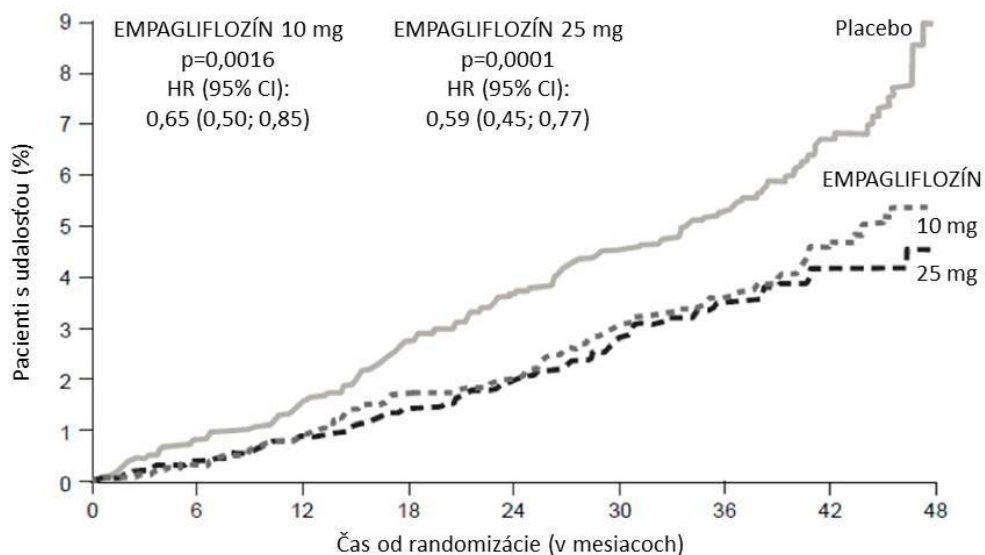
^a Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

^b Združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg

* Keďže údaje zo skúšania boli súčasťou predbežnej analýzy, uvádza sa 95,02 % interval spoľahlivosti s dvomi desatinnými miestami, čo zodpovedá p-hodnote pre významnosť nižšej ako 0,0498.

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 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 (priemerný 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 \geq 9 %

Vo vopred špecifikovanej analýze pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c \geq 9,0 % viedla liečba 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k štatisticky významným zníženiam hodnoty HbA1c v 24. týždni (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty -1,49 % pri 25 mg empagliflozínu, -1,40 % pri 10 mg empagliflozínu a -0,44 % pri placebe).

Telesná hmotnosť

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze 4 placebom kontrolovaných štúdií viedla liečba empagliflozínom (68 % všetkých pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom) k zníženiu telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom v 24. týždni (-2,04 kg pri 10 mg empagliflozínu, -2,26 kg pri 25 mg empagliflozínu a -0,24 kg pri placebe), ktoré sa udržalo až do 52. týždňa (-1,96 kg pri 10 mg empagliflozínu, -2,25 kg pri 25 mg empagliflozínu a -0,16 kg pri placebe).

Krvný tlak

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu sa vyhodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií trvajúcej 12 týždňov u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a vysokým krvným tlakom užívajúcich rôzne antidiabetiká a až 2 antihypertenzívne liečby. Liečba empagliflozínom jedenkrát denne viedla k štatisticky významnému zlepšeniu hodnoty HbA1c a 24-hodinovej priemernej hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku na základe ambulantného sledovania krvného tlaku (tabuľka 10). Liečba empagliflozínom poskytla zníženia STK a DTK v sede.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v 12. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nekontrolovaným krvným tlakom^a

	Placebo	empagliflozín	
		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 placebo ¹ (95 % IS) ²		-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 placebo 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 placebo 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 hodnoty 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 (68 % pacientov užívalo základnú liečbu metformínom) 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.

Metformín

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glukózy v krvi pri diabetes mellitus 2. typu. Analýza výsledkov u obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní liečbou samotnou diétou preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetes mellitus v skupine s metformínom (29,8 udalostí/1000 pacientorokov) oproti samotnej diéte (43,3 udalostí/1000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii (40,1 udalostí/1000 pacientorokov), $p = 0,0034$,

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s diabetes mellitus: metformín 7,5 udalostí/1000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 pacientorokov, $p = 0,017$.
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov, ($p = 0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii 18,9 udalostí/1000 pacientorokov ($p = 0,021$).
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1000 pacientorokov, ($p = 0,01$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Synjardy vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Synjardy

Výsledky bioekvivalenčných štúdií u zdravých jedincov preukázali, že kombinované tablety Synjardy (empagliflozín/metformíniumchlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1000 mg sú bioekvivalentné so súbežným podávaním príslušných dávok empagliflozínu a metformínu vo forme oddelených tabliet.

Podávanie 12,5 mg empagliflozínu/1000 mg metformínu v stave sýtosti viedlo k 9 % zníženiu AUC a 28 % zníženiu C_{max} pri empagliflozíne v porovnaní so stavom hladovania. Pri metformíne sa AUC znížila o 12 % a C_{max} sa znížila o 26 % v porovnaní so stavom hladovania. Pozorovaný vplyv jedla na empagliflozín a metformín sa nepovažoval za klinicky významný. Keďže sa však odporúča podávať metformín s jedlom, Synjardy sa tiež navrhuje podávať s jedlom.

Nasledujúce tvrdenia odzrkadľujú farmakokinetické informácie, ktoré sú dostupné pri jednotlivých liečivách Synjardy.

Empagliflozín

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.

Farmakokinetika 5 mg empagliflozínu dvakrát denne a 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne je u zdravých jedincov porovnateľná. Celková expozícia (AUC_{ss}) empagliflozínu počas 24-hodinového obdobia s 5 mg empagliflozínu podávanými dvakrát denne bola podobná 10 mg empagliflozínu podávanými jedenkrát denne. Ako sa predpokladalo, 5 mg empagliflozínu podávaných dvakrát denne v porovnaní s 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne viedlo k nižšej C_{max} a vyšším minimálnym plazmatickým koncentráciám empagliflozínu (C_{min}).

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. Podobné výsledky sa získali pri podávaní kombinovaných tabliet Synjardy (empagliflozín/metformín) s jedlom s vysokým obsahom tuku a vysokým obsahom kalórií.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave bol na základe analýzy populačnej farmakokinetiky stanovený na 73,8 l. Po podaní perorálneho roztoku [¹⁴C]-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 empagliflozínu, ako bolo definované minimálne 10 % celkového materiálu súvisiaceho s liekom a najviac zastúpenými metabolitmi boli tri glukuronidové konjugáty (2-, 3- a 6-O-glukuronid). Štúdie *in vitro* naznačili, že primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu u ľudí je glukuronidácia prostredníctvom uridín 5'-difosfát-glukuryltransferáz 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 dobrovoľníkom sa približne 96 % podanej izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (41 %) alebo močom (54 %). Väčšina izotopom značenej látky vylúčenej stolicou bola vo forme nezmeneného materského liečiva a približne polovica izotopom značenej látky sa vo forme nezmeneného materského liečiva vylúčila do moču.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa-Pugha sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 23 % a C_{max} približne o 4 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa-Pugha sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 47 % a C_{max} približne o 23 % a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene podľa Childa-Pugha 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

Vo farmakokinetickej analýze skupín pacientov bola odhadovaná AUC o 13,5 % vyššia u pacientov ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m^2 v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m^2 .

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 dospelých 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.

Metformín

Absorpcia

Po podaní perorálnej dávky metformínu sa t_{\max} dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformíniumchloridu je u zdravých jedincov približne 50-60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20-30 % nevstrebanej frakcie. Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri odporúčaných dávkach metformínu a dávkovacích režimoch sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 24 až 48 hodín a zvyčajne sú nižšie ako 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{\max}) neprekročili 5 mikrogramov/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah a mierne oneskoruje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg metformíniumchloridu sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC a predĺženie času do maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto poklesov nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako plazmatická koncentrácia a dochádza k nej približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú najpravdepodobnejšie sekundárny distribučný kompartment. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohyboval v rozmedzí 63-276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je $> 400 \text{ ml/min}$, čo poukazuje na to, že sa metformín eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnych dávkach je zjavný terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodín.

Pri poškodení funkcie obličiek sa renálny klírens zníži v pomere, v akom klírens kreatinínu, čím sa polčas eliminácie predĺži, čo vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám metformínu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Štúdia jednorazovej dávky: po jednorazových dávkach 500 mg metformíniumchloridu sa u pediatrických pacientov preukázal podobný farmakokinetický profil ako farmakokinetický profil u zdravých dospelých.

Štúdia opakovanej dávky: Po opakovaných dávkach 500 mg dvakrát denne počas 7 dní u pediatrických pacientov bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) nižšia o približne 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) nižšia o približne 40 % v porovnaní s dospelými osobami s diabetes mellitus, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže sa dávka individuálne titruje na základe glykemickej kontroly, toto má obmedzenú klinickú významnosť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Empagliflozín a metformín

Štúdie všeobecnej toxicity na potkanoch s trvaním až do 13 týždňov vykonané s kombináciou empagliflozínu a metformínu neodhalili žiadne ďalšie cieľové orgány v porovnaní s empagliflozínom alebo metformínom samostatne. Kombinovaná liečba zvýšila niektoré odpovede, ako napr. účinky na fyziológiu obličiek, rovnováhu elektrolytov a acidobázický stav. Iba hypochlorémia však bola považovaná za nežiaducu, a to pri expozíciách približne 9-násobku klinickej expozície AUC maximálnej odporúčanej dávky empagliflozínu a 3-násobku klinickej expozície AUC maximálnej odporúčanej dávky metformínu.

Štúdia embryofetálneho vývinu na gravidných potkanoch nenaznačila teratogénny účinok pripisovaný empagliflozínu a metformínu pri expozíciách približne 14-násobku klinickej expozície AUC empagliflozínu súvisiacej s najvyššou dávkou a 4-násobku klinickej expozície AUC metformínu súvisiacej s 2000 mg dávkou.

Empagliflozín

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 glukoneogenézu, 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 štúdiu 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. Obidva nádory boli časté pri potkanoch a je nepravdepodobné, že by sa vzťahovali na ľudí.

Empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov u samíc myší pri dávkach až do 1000 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 62-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu. Empagliflozín spôsobil vznik nádorov obličiek u samcov myší pri dávke 1000 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 myší na renálnu patológiu a metabolická cesta neodráža stav u ľudí. Nádory obličiek u samcov myší 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 pokrivenie 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.

Metformín

Predklinické údaje pre metformín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pri hladinách dávky 500 mg/kg/deň podávaných potkanom Wistar Hannover, súvisiacich so 7-násobkom maximálnej odporúčanej dávky metformínu u ľudí (MRHD) sa teratogenita metformínu pozorovala najvýraznejšie ako zvýšenie počtu malformácií skeletu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety a Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

kukuričný škrob
kopovidón (K-hodnota nominálne 28)
bezvodý koloidný oxid kremičitý
magnéziumstearát

Filmový obal

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety a Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

kukuričný škrob
kopovidón (K-hodnota nominálne 28)
bezvodý koloidný oxid kremičitý

magnéziumstearát

Filmový obal

hypromelóza

makrogol 400

oxid titaničitý (E171)

mastenec

čierny oxid železitý (E172)

červený 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/PVDC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.

Veľkosti balenia po 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmom obalená tableta a viacpočetné balenia obsahujúce 120 (2 balenia po 60 x 1), 180 (2 balenia po 90 x 1) a 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

EU/1/15/1003/010

EU/1/15/1003/011

EU/1/15/1003/012

EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014

EU/1/15/1003/038

EU/1/15/1003/015

EU/1/15/1003/016

EU/1/15/1003/017

EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

EU/1/15/1003/019

EU/1/15/1003/020

EU/1/15/1003/021

EU/1/15/1003/022

EU/1/15/1003/023

EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024

EU/1/15/1003/025

EU/1/15/1003/026

EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

EU/1/15/1003/028

EU/1/15/1003/029

EU/1/15/1003/030

EU/1/15/1003/031

EU/1/15/1003/032

EU/1/15/1003/040

EU/1/15/1003/033

EU/1/15/1003/034

EU/1/15/1003/035

EU/1/15/1003/036

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. máj 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Dátum poslednej revízie textu: 14. október 2019