SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Mempoglyn 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Mempoglyn 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

Mempoglyn 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformínium-chloridu.

Mempoglyn 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Bledožlté, oválne (dĺžka tablety: 20 mm a šírka tablety: 10 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením G1 na jednej strane tablety.

Mempoglyn 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
Hnedožlté, oválne (dĺžka tablety: 21 mm a šírka tablety: 10 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením G3 na jednej strane tablety.

Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Sivoružové, oválne (dĺžka tablety: 20 mm a šírka tablety: 10 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením G2 na jednej strane tablety.

Mempoglyn 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety
Hnedofialové, oválne (dĺžka tablety: 21 mm a šírka tablety: 10 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením G4 na jednej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mempoglyn je indikovaný dospelým a deťom vo veku 10 rokov a starším na liečbu diabetu 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 diabetu 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 (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2)
Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Dávkovanie sa má stanoviť individuálne na základe súčasného liečebného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti s použitím odporúčanej dennej dávky 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu a bez prekročenia maximálnej odporúčanej dennej dávky metformínu.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom (samotným alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu)
U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu má odporúčaná začiatočná dávka Mempoglynu poskytovať 5 mg empagliflozínu dvakrát denne (10 mg denná dávka) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú pacient už užíva. 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 Mempoglyn používa v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom, môže byť z dôvodu zníženia rizika hypoglykémie potrebné použiť nižšiu dávku derivátu 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 alebo 25 mg celková denná dávka) a metformínu na Mempoglyn, majú dostávať rovnakú dennú dávku empagliflozínu a metformínu, akú už užívali alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu (pre dostupné sily pozri časť 2).

Vynechaná dávka
Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si na to pacient spomenie; nemá sa však užiť dvojnásobná dávka. V takom prípade sa má vynechaná dávka preskočiť.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Glykemická účinnosť empagliflozínu je závislá od funkcie obličiek. Na zníženie kardiovaskulárneho rizika sa má u pacientov s eGFR nižšou ako 60 ml/min/1,73 m^2 ako doplnok k štandardnej liečbe používať dávka 10 mg empagliflozínu denne (pozri tabuľku 1). Keďže účinnosť empagliflozínu na znižovanie glykémie je u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek znížená a pravdepodobne chýba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, má sa v prípade potreby ďalšej kontroly glykémie zvážiť pridanie iných antidiabetík.
Odporúčania týkajúce sa úpravy dávky podľa eGFR alebo CrCl nájdete v tabuľke 1.

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné stanoviť eGFR. 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 k dispozícii vhodná sila Mempoglynu, namiesto fixnej kombinácie sa majú použiť jednotlivé zložky samostatne.
Odporúčania na dávkovanie v pediatrickej populácii nájdete v odseku „Pediatrická populácia“ nižšie.

Tabuľka 1. Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek[a]

eGFR [ml/min/1,73 m²] alebo CrCl [ml/min]	**Metformín**	**Empagliflozín**
≥ 60	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky v súvislosti s poklesom funkcie obličiek.	Začnite s dávkou 10 mg. U pacientov, ktorí znášajú 10 mg a potrebujú ďalšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 25 mg.
45 až < 60	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Začnite s dávkou 10 mg.[b] U pacientov, ktorí už užívajú empagliflozín, sa má pokračovať s 10 mg.
30 až < 45	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Začnite s dávkou 10 mg.[b] U pacientov, ktorí už užívajú empagliflozín, sa má pokračovať s 10 mg.[b]
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	Empagliflozín sa neodporúča.

[a] Pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2
[b] Pacienti s diabetom mellitus 2. typu a diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením

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

Starší pacienti
Vzhľadom na mechanizmus účinku bude znížená funkcia obličiek viesť k zníženej glykemickej účinnosti empagliflozínu. Pretože sa metformín vylučuje obličkami a u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť, že budú mať zníženú funkciu obličiek, Mempoglyn sa má používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Na predchádzanie laktátovej acidózy súvisiacej s metformínom je nevyhnutné sledovať funkciu obličiek, a to 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).

Pediatrická populácia
Dávkovanie sa má stanoviť individuálne na základe súčasného liečebného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti.
Ak sa pridáva empagliflozín u pacientov, ktorí už dostávajú metformín, dávka metformínu má zostať rovnaká, akú už pacient užíva. Odporúčaná úvodná dávka empagliflozínu je 5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 10 mg). U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín 5 mg dvakrát denne a potrebujú ďalšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 12,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 25 mg).
Ak pacient prechádza zo samostatných tabliet empagliflozínu a metformínu na Mempoglyn, denná dávka empagliflozínu a metformínu má zostať rovnaká, akú už užíval, alebo má dostať najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu.
Maximálna odporúčaná denná dávka Mempoglynu je 25 mg empagliflozínu a 2 000 mg metformínu (pozri všeobecné informácie vyššie v časti 4.2).
U detí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a detí vo veku do 10 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania
Mempoglyn sa má užívať dvakrát denne s jedlom na zníženie výskytu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov súvisiacich s metformínom. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. Všetci pacienti majú pokračovať vo svojej diéte s primeraným rozdelením príjmu sacharidov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v diéte so zníženým energetickým príjmom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza) (pozri časť 4.4).
- Diabetická prekóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Akútne stavy, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako je: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (obvzlášť akútne ochorenie alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), ako napríklad: dekompenzované zlyhanie srdca, zlyhanie dýchania, nedávny infarkt myokardu, šok (pozri časť 4.4).
  Porucha funkcie pečene, akútna otrava alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Empagliflozín sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu (pozri „Diabetická ketoacidóza“ v časti 4.4).

Laktátová acidóza
Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek, kardiorespiračnom ochorení alebo sepse. 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 zhoršiť 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 opatrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, 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 ošetrenie. Medzi diagnostické laboratórne nálezy patrí znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Pacienti so známymi mitochondriálnymi ochoreniami alebo s podozrením na nich
U pacientov so známymi mitochondriálnymi ochoreniami ako je syndróm mitochondriálnej encefalopatie s laktátovou acidózou a epizódami podobnými cievnej mozgovej príhode (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) a diabetes a hluchota dedičné po matke (*Maternal Inherited Diabetes and Deafness*, MIDD) sa metformín neodporúča kvôli riziku exacerbácie laktátovej acidózy a neurologickým komplikáciám, ktoré môžu viesť k zhoršeniu ochorenia.

V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich syndróm MELAS alebo MIDD po užití metformínu sa má liečba metformínom ihneď ukončiť a má sa vykonať okamžité diagnostické vyšetrenie.

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 v moči. 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.

Pri empagliflozíne sa pozorovala predĺžená diabetická ketoacidóza a predĺžená glykozúria. Diabetická ketoacidóza môže po ukončení liečby empagliflozínom pretrvávať dlhšie, než sa predpokladá na základe plazmatického polčasu (pozri časť 5.2). Na dlhšom trvaní diabetickej ketoacidózy sa môžu podieľať faktory nezávislé od empagliflozínu, ako je inzulínová deficiencia.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo latentným autoimunitným diabetom u dospelých (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacientov s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacientov, u ktorých sú dávky inzulínu znížené, a pacientov 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, u ktorých sa počas predchádzajúcej liečby inhibítorom SGLT2 vyskytla DKA, sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor DKA. Mempoglyn sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu. Údaje z programu klinických skúšaní u pacientov s diabetom 1. typu preukázali zvýšený výskyt DKA s častou frekvenciou u pacientov liečených empagliflozínom 10 mg a 25 mg ako prídavnou liečbou k inzulínu v porovnaní s placebom.

Podanie jódovej kontrastnej látky
Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračovať nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená, a je považovaná za stabilnú (pozri časti 4.2 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek
Vzhľadom na mechanizmus účinku bude znížená funkcia obličiek viesť k zníženej glykemickej účinnosti empagliflozínu. Empagliflozín/metformín je kontraindikovaný u pacientov s eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

Sledovanie funkcie obličiek
Odporúča sa, aby sa funkcia obličiek zhodnotila nasledovne:
- pred začiatkom liečby empagliflozínom/metformínom a pravidelne počas liečby, t. j. aspoň raz za rok (pozri časť 4.2),
- pred začiatkom súbežnej liečby akýmkoľvek liekom, ktorý môže mať negatívny vplyv na funkciu obličiek.

Funkcia srdca

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

Chirurgický zákrok
Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku v celkovej, spinálnej alebo epidurálnej anestézii. Liečba sa nesmie opätovne začať skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy, a to za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek, a je považovaná za stabilnú.

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

Starší pacienti
Účinok empagliflozínu na vylučovanie glukózy močom súvisí s osmotickou diurézou, čo môže ovplyvniť stav hydratácie. Pacienti vo veku 75 rokov a starší môžu byť vo zvýšenom riziku deplécie objemu. Preto sa má venovať osobitná pozornosť príjmu tekutín v prípade súbežného podávania liekov, ktoré môžu spôsobovať depléciu objemu (napr. diuretiká, inhibítory ACE).

Infekcie močových ciest
U pacientov liečených empagliflozínom boli po uvedení lieku na trh zaznamenané prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy (pozri časť 4.8). U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest sa má zvážiť dočasné vysadenie lieku.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)
U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2, vrátane empagliflozínu, boli 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 Mempoglynu prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Amputácie dolných končatín
Počas dlhodobých klinických štúdií s iným inhibítorom SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácií dolných končatín (predovšetkým prstov na nohe). Nie je známe, či to predstavuje skupinový účinok. Tak ako u všetkých diabetických pacientov je dôležité pacientov poučiť o pravidelnej preventívnej starostlivosti o nohy.

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

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe empagliflozínom bolo pozorované zvýšenie hematokritu (pozri časť 4.8). Pacienti s výrazne zvýšeným hematokritom sa majú sledovať a vyšetriť na základné hematologické ochorenie.

Chronické ochorenie obličiek
Existujú skúsenosti s empagliflozínom na liečbu diabetu u pacientov s chronickým ochorením obličiek (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2) s albuminúriou aj bez nej. U pacientov s albuminúriou môže byť prínos liečby empagliflozínom vyšší.

Laboratórne vyšetrenie moču
Vzhľadom na mechanizmus účinku lieku budú mať pacienti užívajúci Mempoglyn pozitívny výsledok vyšetrenia glukózy v moči.

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

Vitamín B12
Metformín môže znižovať hladiny vitamínu B12. So zvyšujúcou sa dávkou metformínu, trvaním liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, o ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B12, sa zvyšuje riziko nízkych hladín vitamínu B12. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B12 (ako je anémia alebo neuropatia) sa majú sledovať sérové hladiny vitamínu B12. Pravidelné sledovanie vitamínu B12 môže byť potrebné u pacientov s rizikovými faktormi nedostatku vitamínu B12. Liečba metformínom má pokračovať dovtedy, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná, pričom má byť poskytnutá vhodná liečba upravujúca nedostatok vitamínu B12 v súlade s aktuálnymi klinickými usmerneniami.

Pediatrická populácia
V skúšaní DINAMO (pozri časť 5.1) bol všeobecný profil bezpečnosti u detí a dospievajúcich podobný ako známy profil bezpečnosti pozorovaný u dospelých pacientov a po 26 týždňoch liečby sa nezaznamenali žiadne významné rozdiely medzi placebom a empagliflozínom vzhľadom na hodnotenie rastu alebo týkajúce sa sexuálneho dozrievania.
Počas kontrolovaných klinických štúdií trvajúcich jeden rok sa nezaznamenal žiadny účinok metformínu na rast a pubertu, nie sú však k dispozícii dlhodobé údaje týkajúce sa týchto špecifických parametrov. Preto sa u detí liečených metformínom, a to najmä u detí v predpubertálnom veku, odporúča dôkladné sledovanie účinku metformínu na tieto parametre.

Deti vo veku 10 až 12 rokov
Do kontrolovaných klinických štúdií s metformínom vykonávaných u detí a dospievajúcich bolo zaradených iba 15 pacientov vo veku 10 až 12 rokov.
Skúšanie DINAMO zahŕňalo 157 pacientov a 91 % bolo liečených základnou liečbou metformínom, pričom 25 z týchto pacientov bolo vo veku 10 až 12 rokov.
Aj keď sa účinnosť a bezpečnosť metformínu u týchto detí nelíšila od účinnosti a bezpečnosti u starších detí a dospievajúcich, pri predpisovaní deťom vo veku 10 až 12 rokov sa odporúča osobitná pozornosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie opakovaných dávok empagliflozínu a metformínu u zdravých osôb významne nemení farmakokinetiku empagliflozínu alebo metformínu.
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Mempoglynom. Nasledujúce tvrdenia odrážajú informácie, ktoré sú dostupné pri jednotlivých liečivách.

Empagliflozín

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká
Empagliflozín môže prispieť k diuretickému účinku tiazidu a kľučkových 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 deriváty 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 substrátom ľudských vychytávacích transportérov OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, ale nie OAT1 a OCT2. Empagliflozín je substrátom 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 53 % zvýšeniu plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC). Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Účinok indukcie UGT (napr. indukcia rifampicínom alebo fenytoínom) na empagliflozín sa neskúmal. Súbežná liečba so známymi induktormi enzýmov UGT sa neodporúča z dôvodu možného rizika poklesu účinnosti. Ak sa musí súbežne podávať induktor týchto enzýmov UGT, je vhodné monitorovať kontrolu glykémie na vyhodnotenie dostatočnej odpovede na Mempoglyn.

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 35 % zvýšeniu AUC empagliflozínu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Pri súbežnom podávaní verapamilu, inhibítora P-gp, aj 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 hydrochlórtiazidom.

Účinky empagliflozínu na iné lieky
Empagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby empagliflozínom a po zmenách dávky sledovať častejšie. Pacient má byť odkázaný k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

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 izoforiem 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 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 preto sa liekové interakcie so substrátmi týchto vychytávacích transportérov 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, podvýživy alebo poruchy funkcie pečene.

Transportéry organických katiónov (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 zvážiť úpravu dávky metformínu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Jódové kontrastné látky
Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po ňom, a to 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 zvyšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy (COX) II, inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II a diuretiká, obzvlášť kľúčkových 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 vlastnú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť o tom 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 deriváty 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).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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 množstve, ale nenaznačujú priame ani nepriame účinky z hľadiska skorého embryonálneho vývinu. 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 hladín glukózy v krvi čo najbližšie k normálnym hodnotám 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 u zvierat preukázali vylučovanie empagliflozínu a metformínu do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Tento liek sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

Nevykonali 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

Mempoglyn má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby prijali opatrenia na predchádzanie hypoglykémie počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov, najmä ak sa Mempoglyn používa v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách pri kombinácii s inzulínom a/alebo derivátom sulfonylmočoviny boli hypoglykémia a gastrointestinálne príznaky (nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla). 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 (≥ 1/10)

- časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)
- zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť 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**
Infekcie a nákazy		Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov[1,2] Infekcia močových ciest (vrátane pyelonefritídy a urosepsy)[1,2]		Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)[a]	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pri užívaní s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom)[1]	Smäd[2] Zníženie/ nedostatok vitamínu B12[3,a]		Diabetická ketoacidóza[a]	Laktátová acidóza[3]
Poruchy nervového systému		Poruchy chuti[3]			
Poruchy ciev			Deplécia objemu[1,2,d]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Gastrointestinálne príznaky[3,4]	Zápcha			
Poruchy pečene a žlčových ciest					Abnormality vyšetrení funkcie pečene[3] Hepatitída[3]
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus (generalizovaný)[2,3] Vyrážka	Urtikária Angioedém		Erytém[3]
Poruchy obličiek a močových ciest		Zvýšená miera močenia[1,2]	Dyzúria[2]		Tubulointersticiálna nefritída
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		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] Gastrointestinálne príznaky, ako je napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, sa

objavujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov odznejú 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 triacylglyceroloch 5,4 % pre 10 mg empagliflozínu a 10,8 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 12,1 % pre placebo.

[c] 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 štúdii EMPA-REG OUTCOME sa hodnoty hematokritu vrátili k východiskovým hodnotám po 30-dňovom období sledovania od ukončenia liečby.

[d] Združené údaje zo skúšaní s empagliflozínom u pacientov so zlyhaním srdca (v ktorých mala polovica pacientov diabetes mellitus 2. typu) ukázali vyššiu frekvenciu deplécie objemu („veľmi často“: 11,4 % pre empagliflozín v porovnaní s 9,7 % pre placebo).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

Frekvencia 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 derivátu sulfonylmočoviny (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 %).

Závažná hypoglykémia (udalosti vyžadujúce liečbu)

Celková frekvencia pacientov s príhodami závažnej 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 závažnej 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 s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny a vo forme prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu sa udalosť závažnej hypoglykémie nevyskytla u žiadneho pacienta.

Infekcia močových ciest

Celková frekvencia nežiaducich udalostí v podobe infekcií 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 ako pri placebe. Udalosti infekcie močových ciest sa častejšie hlásili pri 10 mg empagliflozínu v porovnaní s placebom u žien, ale nie pri 25 mg empagliflozínu. Frekvencie 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 bola menej výrazná u mužov. Intenzita infekcií pohlavných orgánov bola mierna a stredne závažná, žiadna z nich nebola závažná.

Súčasne s genitálnymi infekciami sa hlásili prípady fimózy/získanej fimózy a v niektorých prípadoch sa vyžadovala obriezka.

Zvýšená miera močenia
V súlade s očakávaniami na základe mechanizmu účinku sa zvýšená miera močenia (na základe vyhľadávania vopred definovaných termínov vrátane polakizúrie, polyúrie a noktúrie) pozorovala s vyššou frekvenciou 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 hlásenej noktúrie bola medzi placebom a empagliflozínom porovnateľná (< 1 %).

Deplécia objemu
Celková frekvencia deplécie objemu (vrátane vopred definovaných výrazov ako znížený krvný tlak (ambulantne), znížený systolický krvný tlak, dehydratácia, hypotenzia, hypovolémia, ortostatická hypotenzia a synkopa) 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 u 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 rýchlosti glomerulárnej filtrácie
Celková frekvencia pacientov so zvýšenou hladinou kreatinínu v krvi a poklesom rýchlosti glomerulárnej filtrácie bola podobná pri empagliflozíne a placebe vo forme prídavnej liečby k metformínu (zvýšenie kreatinínu v krvi: empagliflozín 10 mg 0,5 %, empagliflozín 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %, pokles rýchlosti glomerulárnej filtrácie: empagliflozín 10 mg 0,1 %, empagliflozín 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).
Počiatočné zvýšenie kreatinínu a počiatočné zníženie odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených empagliflozínom ako prídavnou liečbou k liečbe metformínom boli vo všeobecnosti dočasné pri kontinuálnej liečbe alebo reverzibilné po prerušení liečby liekom.
V súlade s tým sa v štúdii EMPA-REG OUTCOME u pacientov liečených empagliflozínom vyskytoval počiatočný pokles eGFR (priemer: 3 ml/min/1,73 m^2). 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 zohrávať úlohu akútne hemodynamické zmeny.

Pediatrická populácia
V skúšaní DINAMO bolo liečených 157 detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom 2. typu, z čoho 52 pacientov dostávalo empagliflozín, 52 linagliptín a 53 placebo (pozri časť 5.1). Počas placebom kontrolovanej fázy bola najčastejšou nežiaducou reakciou hypoglykémia (empagliflozín 10 mg a 25 mg, združené údaje: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Žiadna z týchto udalostí nebola závažná ani nevyžadovala liečbu.

Celkovo bol profil bezpečnosti u detí podobný ako profil bezpečnosti u dospelých s diabetom mellitus 2. typu.

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

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 diabetom 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 (pozri časti 4.4 a 4.5).

Liečba
V prípade predávkovania sa má začať liečba primeraná klinickému stavu pacienta. Najúčinnejším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza. Odstraňovanie empagliflozínu pomocou hemodialýzy nebolo skúmané.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD20.

Mechanizmus účinku

Mempoglyn kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom mellitus 2. typu: empagliflozín, inhibítor kotranspotéra sodíka/glukózy 2 (SGLT2), a metformínium-chlorid, ktorý patrí do 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 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 vylučovania glukózy do moču závisí od koncentrácie glukózy v krvi a GFR. Inhibícia SGLT2 u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a hyperglykémiou vedie k nadmernému vylučovaniu glukózy do moču. Začatie liečby empagliflozínom navyše zvyšuje vylučovanie sodíka, čo spôsobuje osmotickú diurézu a zníženie intravaskulárneho objemu.

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu sa vylučovanie glukózy močom zvýšilo okamžite po prvej dávke empagliflozínu a pretrvávalo 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 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). Okrem toho vylučovanie glukózy močom vyvoláva stratu kalórií spojenú s úbytkom telesného tuku a znížením telesnej hmotnosti. Glukozúria pozorovaná pri empagliflozíne je spojená s miernou diurézou, ktorá môže prispievať k pretrvávajúcemu a miernemu zníženiu krvného tlaku. Glykozúria,

natriuréza a osmotická diuréza pozorované pri empagliflozíne môžu prispievať k zlepšeniu kardiovaskulárnych parametrov.

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), ktoré sú doteraz známe.

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

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 9 dvojito zaslepených, placebom alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdiách s trvaním minimálne 24 týždňov, v ktorých sa celkovo liečilo 10 366 pacientov s diabetom mellitus 2. typu; z toho 2 950 pacientov dostávalo 10 mg empagliflozínu a 3 701 dostávalo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu. Z týchto pacientov bolo 266 pacientov liečených 10 mg empagliflozínu a 264 pacientov 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu a inzulínu.
Liečba empagliflozínom v kombinácii s metformínom s inými antidiabetikami (pioglitazón, derivát sulfonylmočoviny, inhibítory DPP-4 a inzulín) alebo bez nich viedla ku klinicky významným zlepšeniam hodnoty HbA1c, plazmatickej hladiny glukózy nalačno (*fasting plasma glucose*, 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 štandardnej liečbe navyše znížil kardiovaskulárnu úmrtnosť u pacientov s diabetom 2. typu a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, derivátu sulfonylmočoviny, pioglitazónu

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, metformínu a derivátu sulfonylmočoviny 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 (STK) a diastolického (DTK) 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 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
Zmeny 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
Zmeny 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 derivátom sulfonylmočoviny[a]			
	Placebo	**Empagliflozín**	
		10 mg	**25 mg**
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmeny od východiskovej hodnoty[1]	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdiel oproti placebu[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
Zmeny od východiskovej hodnoty[1]	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdiel oproti placebu[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
Zmeny od východiskovej hodnoty[1]	-1,4	-4,1	-3,5

Rozdiel oproti placebu[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
Zmeny od východiskovej hodnoty[1]	-0,11	-0,55	-0,70
Rozdiel oproti placebu[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
Zmeny od východiskovej hodnoty[1]	0,40	-1,74	-1,59
Rozdiel oproti placebu[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
Zmeny od východiskovej hodnoty[1]	0,8	-3,5	-3,3
Rozdiel oproti placebu[1] (95 % IS)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

[a] Celý analyzovaný súbor (*full analysis set*, FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (*last observation carried forward*, LOCF) pred podaním záchrannej 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 záchrannej 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 s trvaním 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 1 000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	No Met	+ Met 1 000 mg[c]	+ Met 2 000 mg[c]	No Met	1 000 mg	2 000 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 % IS)[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 % IS)[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 prispôsobený podľa východiskovej hodnoty
[a] Boli vykonané analýzy na celom analyzovanom súbore (FAS) s použitím pozorovaných prípadov (*observed cases*, 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 spôsobila liečba empagliflozínom 10 mg aj 25 mg 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 štúdii u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom a linagliptínom 5 mg

Prídavná liečba k liečba metformínom a linagliptínom 5 mg			
	Placebo[5]	**Empagliflozín[6]**	
		10 mg	**25 mg**
N	106	109	110
HbA1c (%)[3]			
Východisková hodnota (priemer)	7,96	7,97	7,97
Zmena z východiskovej hodnoty[1]	0,14	-0,65	-0,56
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)		-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 z východiskovej hodnoty[1]	-0,3	-3,1	-2,5
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)		-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 z východiskovej hodnoty[1]	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)		-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] Model MMRM na FAS (s použitím pozorovaných prípadov, OC) zahŕňal východiskovú hodnotu HbA1c, východiskovú hodnotu eGFR (podľa rovnice MDRD), geografický región, návštevu, liečbu a interakciu liečba-návšteva. Telesná hmotnosť zahŕňa východiskovú hodnotu pre telesnú hmotnosť.
[4] MMRM model zahŕňal východiskovú hodnotu STK a východiskovú hodnotu HbA1c ako lineárny kovariant a východiskovú hodnotu eGFR, geografický región, liečbu, návštevu a interakciu liečba-návšteva 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 štúdii 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 výraznejšiemu zníženiu hodnoty HbA1c (tabuľka 6) a ku klinicky významnému zníženiu FPG v porovnaní s glimepiridom. Empagliflozín podávaný denne viedol k štatisticky významnému zníženiu telesnej hmotnosti, systolického a diastolického krvného tlaku a k štatisticky nižšiemu podielu pacientov s udalosťami hypoglykémie v porovnaní s glimepiridom (2,5 % pri empagliflozíne, 24,2 % pri glimepiride, p < 0,0001).

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti v 104. týždni v aktívne kontrolovanej štúdii porovnávajúcej empagliflozín s glimepiridom vo forme prídavnej liečby k metformínu[a]

	Empagliflozín 25 mg	**Glimepirid[b]**
N	765	780
HbA1c (%)		
Východisková hodnota (priemer)	7,92	7,92
Zmena z 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 z 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 z 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 záchrannej 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 záchrannej 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 viacnásobným denným dávkam inzulínu

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k viacnásobným 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 štúdii empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k viacnásobným denným dávkam inzulínu so súbežnou liečbou metformínom

	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 z východiskovej hodnoty[1]	-0,58	-0,99	-1,03
Rozdiel oproti placebu[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 z východiskovej hodnoty[1]	-0,86	-1,23	-1,31
Rozdiel oproti placebu[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 z východiskovej hodnoty[1]	12,84	0,22	-2,25
Rozdiel oproti placebu[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 z východiskovej hodnoty[1]	0,42	-2,47	-1,94
Rozdiel oproti placebu[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 ≤ 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 súbežnou 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 štúdii 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 z východiskovej hodnoty[1]	-0,09	-0,62	-0,72
Rozdiel oproti placebu[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 z východiskovej hodnoty[1]	-0,08	-0,42	-0,71
Rozdiel oproti placebu[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 z východiskovej hodnoty[1]	4,14	-2,07	-0,28
Rozdiel oproti placebu[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 dodatočnú základnú liečbu metformínom - pacienti, ktorí dokončili štúdiu, s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchrannej liečby glykémie
[1] Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty
* hodnota p < 0,0001
** hodnota p ≤ 0,025

Empagliflozín a linagliptín vo forme prídavnej liečby k metformínu

V dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie poskytla 24-týždňová liečba obidvoma dávkami empagliflozínu s linagliptínom 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 poskytli obidve dávky empagliflozínu a 5 mg linagliptínu štatisticky významné zníženia FPG a krvného tlaku. Obe dávky poskytli podobné, štatisticky významné zníženia telesnej hmotnosti, vyjadrenej v kg a vo forme percentuálnej zmeny. Cieľová hodnota HbA1c < 7 % sa dosiahla pri väčšom podiele pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7,0 % 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 štúdii trvajúcej 16 týždňov. Všetky liečebné režimy 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 liečebným rozdielom v zníženiach 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 prídavnú liečbu k štandardnej liečbe u pacientov s diabetom 2. typu a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením. Celkovo bolo liečených 7 020 pacientov (empagliflozín 10 mg: 2 345, empagliflozín 25 mg: 2 342, placebo: 2 333), ktorí boli sledovaní v priemere 3,1 roka. Priemerný vek bol 63 rokov, priemerný HbA1c bol 8,1 % a 71,5 % boli muži. Pri zaradení do štúdie bolo 74 % pacientov liečených metformínom, 48 % inzulínom a 43 % derivátom sulfonylmočoviny. Približne polovica pacientov (52,2 %) mala eGFR 60-90 ml/min/1,73 m^2, 17,8 % 45-60 ml/min/1,73 m^2 a 7,7 % 30-45 ml/min/1,73 m^2.
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 preukázal superioritu oproti placebu pri prevencii primárneho kombinovaného cieľového parametra, zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Účinok liečby bol spôsobený významným znížením kardiovaskulárneho úmrtia bez významnej zmeny pri nefatálnom infarkte myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhode. Zníženie kardiovaskulárneho úmrtia bolo porovnateľné pre empagliflozín 10 mg a 25 mg (obrázok 1) a potvrdilo ho zlepšené celkové prežívanie (tabuľka 9). V štúdii EMPA-REG OUTCOME bol účinok empagliflozínu na primárny kombinovaný cieľový parameter, zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody, do značnej miery nezávislý od kontroly glykémie alebo funkcie obličiek (eGFR) a vo všeobecnosti konzistentný vo všetkých kategóriách eGFR až po hodnotu eGFR 30 ml/min/1,73 m^2.

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

Tabuľka 9. 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, nefatálneho IM alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95,02 % IS)*		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 % IS)		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 % IS)		0,87 (0,70; 1,09)
p-hodnota		0,2189
Nefatálna cievna mozgová príhoda N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		1,24 (0,92, 1,67)
p-hodnota		0,1638
Úmrtnosť zo všetkých príčin N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		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 % IS)		0,84 (0,60; 1,16)

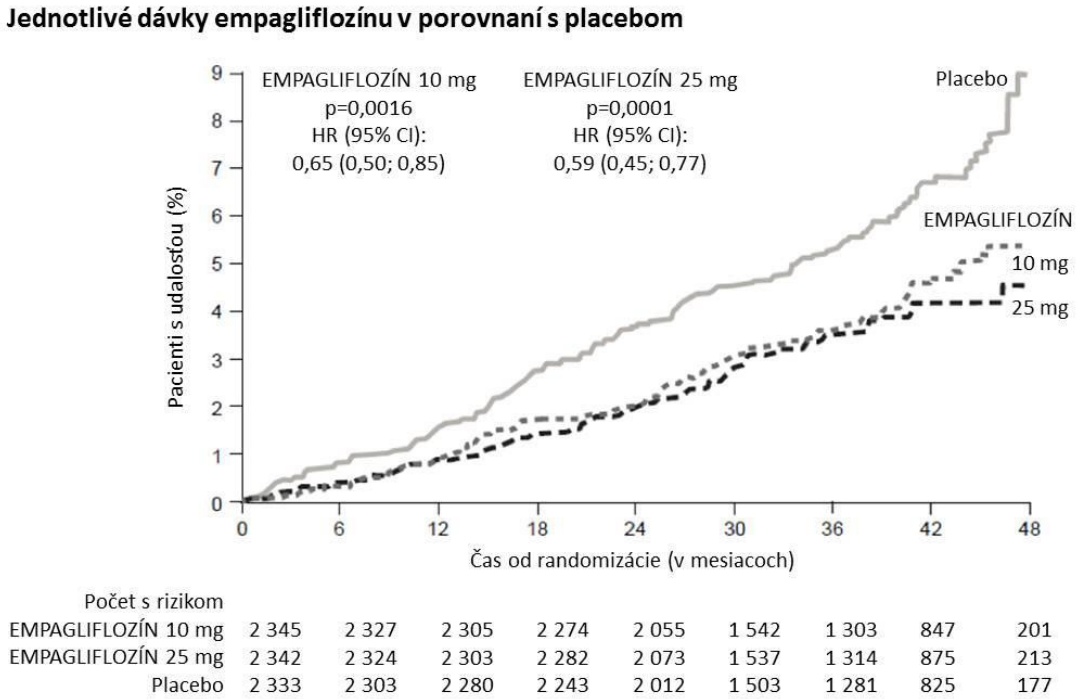
KV = kardiovaskulárne, IM = infarkt myokardu

[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 obojstranný 95,02 % interval spoľahlivosti, čo zodpovedá p-hodnote pre významnosť nižšej ako 0,0498.

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



CI (*Confidence Interval*): Interval spoľahlivosti
Počet s rizikom: počet pacientov v riziku

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

Nefropatia
V štúdii EMPA-REG OUTCOME bola hodnota HR pre čas do prvej nefropatickej udalosti 0,61 (95 % IS 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 % IS 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 derivátu sulfonylmočoviny viedla ku klinicky významnému zníženiu hladiny glukózy 2 hodiny po jedle (tolerančný test) 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 derivátu sulfonylmočoviny: placebo: -2,3 mg/dl, 10 mg empagliflozínu: -35,7 mg/dl, 25 mg empagliflozínu: -36,6 mg/dl).

Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9 %

Vo vopred špecifikovanej analýze pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 9,0 % viedla liečba 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu 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 porovnaním 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 štúdii 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 10). Liečba empagliflozínom poskytla zníženia STK a DTK v sede.

Tabuľka 10. Výsledky účinnosti v 12. týždni v placebom kontrolovanej štúdii empagliflozínu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a nekontrolovaným krvným tlakom[a]

	Placebo	**Empagliflozín**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA1c (%) v 12. týždni[1]			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,87	7,92
Zmena od východiskovej	0,03	-0,59	-0,62

hodnoty[2]			
Rozdiel oproti placebu[1] (95 % IS)[2]		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-hodinový STK v 12. týždni[3]			
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. týždni[3]			
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 použití záchrannej liečby antidiabetikom
[2] Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív
[3] LOCF, hodnoty cenzurované po použití záchrannej liečby antidiabetikom alebo po zmene záchrannej liečby antihypertenzívom
[4] Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty STK, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív
[5] Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty DTK, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív
* hodnota $p < 0,0001$
** hodnota $p < 0,001$

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze 4 placebom kontrolovaných štúdií viedla liečba empagliflozínom (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 diabete mellitus 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom mellitus v skupine s metformínom (29,8 udalostí/1 000 pacientorokov) oproti samotnej diéte (43,3 udalostí/1000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám s liečbou derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom v monoterapii (40,1 udalostí/1000 pacientorokov), $p = 0,0034$,
- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s diabetom mellitus: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 pacientorokov, $p = 0,017$.
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov, ($p = 0,011$) a oproti skupinám s liečbou derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom v monoterapii 18,9 udalostí/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$).
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientorokov, ($p = 0,01$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s empagliflozínom/metformínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie od narodenia do veku menej ako 10 rokov s diabetom mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).
Klinická účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu (10 mg s možným zvýšením dávky na 25 mg) a linagliptínu (5 mg) jedenkrát denne sa skúmali u detí a dospievajúcich s diabetom mellitus 2. typu vo veku od 10 do 17 rokov v placebom kontrolovanej štúdii (DINAMO) počas 26 týždňov, s pokračujúcim bezpečnostným obdobím trvajúcim až 52 týždňov. Základné liečby ako doplnok k diéte a pohybovej aktivite zahŕňali metformín (51 %), kombináciu metformínu a inzulínu (40,1 %), inzulín (3,2 %) alebo žiadnu liečbu (5,7 %).
Upravené priemerné zmeny hodnoty HbA1c v 26. týždni medzi empagliflozínom (N = 52) a placebom (N = 53) predstavovali -0,84 %, čo je klinicky a štatisticky významné (95 % IS -1,50; -0,19; p = 0,0116). Okrem toho viedla liečba empagliflozínom oproti placebu ku klinicky významnej upravenej priemernej zmene FPG -35,2 mg/dl (95 % IS -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)]. V podskupine s metformínom (N = 48 empagliflozín, N = 47 placebo) boli tieto hodnoty -0,76 % (95 % IS -1,45 %; -0,08 %) pre HbA1c a -38,28 mg/dl (95 % IS: -60,47 až -16,10) pre FPG.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Empagliflozín/metformín

Výsledky bioekvivalenčných štúdií u zdravých osôb preukázali, že kombinované tablety empagliflozín/metformín (empagliflozín/metformínium-chlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1 000 mg sú bioekvivalentné so súbežným podávaním príslušných dávok empagliflozínu a metformínu vo forme oddelených tabliet.

Podanie 12,5 mg empagliflozínu/1 000 mg metformínu po jedle viedlo v porovnaní so stavom nalačno k 9 % zníženiu AUC a 28 % zníženiu C_{max} pri empagliflozíne. Pri metformíne sa AUC znížila o 12 % a C_{max} sa znížila o 26 % v porovnaní so stavom nalačno. Pozorovaný vplyv jedla na empagliflozín a metformín sa nepovažoval za klinicky významný. Keďže sa však odporúča užívať metformín s jedlom, navrhuje sa, aby sa aj Mempoglyn užíval s jedlom.

Nasledujúce informácie opisujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv v Mempoglyne.

Empagliflozín

Absorpcia
Farmakokinetika empagliflozínu sa vo veľkej miere opísala u zdravých osôb a pacientov s diabetom 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. Následne plazmatické koncentrácie klesali bifázickym spôsobom 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 C_{max} bola 687 nmol/l.

Systémová expozícia empagliflozínu sa zvýšila proporcionálne k dávke. Farmakokinetické parametre empagliflozínu po jednorazovej dávke a v rovnovážnom stave boli podobné, čo naznačuje lineárnu farmakokinetiku z hľadiska času. Vo farmakokinetike empagliflozínu sa medzi zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s diabetom mellitus 2. typu nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely. Farmakokinetika 5 mg empagliflozínu dvakrát denne a 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne sa porovnávala u zdravých osôb. Celková expozícia (AUC_{ss}) empagliflozínu počas 24-hodinového obdobia pri dávke 5 mg empagliflozínu dvakrát denne bola podobná ako pri dávke 10 mg empagliflozínu podávaného jedenkrát denne. Podľa očakávania viedlo 5 mg empagliflozínu podávaného dvakrát denne v porovnaní s 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne k nižšej C_{max} a vyšším minimálnym plazmatickým koncentráciám empagliflozínu (C_{min}).
Podávanie 25 mg empagliflozínu po konzumácii jedla s vysokým obsahom tuku a kalórií 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 podaní kombinovaných tabliet Mempoglyn (empagliflozín/metformín) s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií.

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

Biotransformácia
V ľudskej plazme sa nestanovili žiadne významné metabolity empagliflozínu, definované ako minimálne 10 % celkového materiálu súvisiaceho s liekom, pričom 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-glukuronyltransferáz UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 a UGT1A9.

Eliminácia
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdanlivý terminálny polčas eliminácie empagliflozínu stanovil na 12,4 hodiny a zdanlivý klírens po perorálnom podaní bol 10,6 l/h. Interindividuálne variability klírensu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 39,1 % a reziduálne variability klírensu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 35,8 %. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa plazmatické koncentrácie empagliflozínu v rovnovážnom stave dosiahli po piatej dávke. V súlade s polčasom sa v rovnovážnom stave pozorovala akumulácia až do 22 % s ohľadom na plazmatickú AUC. Po podaní perorálneho roztoku [^{14}C]-empagliflozínu zdravým 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 kreatininu < 30 - < 90 ml/min) o 66 % a u pacientov so zlyhaním obličiek/ochorením obličiek v terminálnom štádiu (*end stage renal disease*, ESRD) približne o 48 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli podobné u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a zlyhaním obličiek/ESRD v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli zhruba o 20 % vyššie u osôb s miernou a závažnou poruchou funkcie obličiek pri porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Populačná farmakokinetická analýza preukázala, že zdanlivý klírens po perorálnom podaní empagliflozínu sa znížil so znížením klírensu kreatinínu, čo viedlo k zvýšeniu expozície lieku.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene podľa Childa-Pugha klasifikácie sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 23 % a C_{max} približne o 4 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podľa Childa-Pugha klasifikácie sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 47 % a C_{max} približne o 23 % a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene podľa Childa-Pugha klasifikácie sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 75 % a C_{max} približne o 48 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

Index telesnej hmotnosti
Index telesnej hmotnosti nemal na základe populačnej farmakokinetickej analýzy žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu. V tejto analýze bola odhadovaná AUC nižšia o 5,82 % u pacientov s BMI 30 kg/m^2, o 10,4 % u pacientov s BMI 35 kg/m^2 a o 17,3 % u pacientov s

BMI 45 kg/m^2 v porovnaní s osobami s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m^2.

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

Rasa
V populačnej farmakokinetickej analýze 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.

Starší pacienti
Vek nemal na základe populačnej farmakokinetickej analýzy žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku empagliflozínu.

Pediatrická populácia
V pediatrickej štúdii 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 diabetom mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametre boli konzistentné s parametrami pozorovanými u dospelých pacientov.
V pediatrickej štúdii fázy 3 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti (zmena hodnoty HbA1c od východiskovej hodnoty) empagliflozínu 10 mg s možným zvýšením dávky na 25 mg u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu. Pozorovaný vzťah medzi expozíciou a odpoveďou bol celkovo porovnateľný u dospelých a detí a dospievajúcich. Perorálne podávanie empagliflozínu viedlo k expozícii v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov. Pozorovaný geometrický priemer minimálnych koncentrácií a geometrický priemer koncentrácií 1,5 hodiny po podaní v rovnovážnom stave bol 26,6 nmol/l a 308 nmol/l s empagliflozínom 10 mg jedenkrát denne a 67,0 nmol/l a 525 nmol/l s empagliflozínom 25 mg jedenkrát denne, v uvedenom poradí.

Metformín

Absorpcia
Po podaní perorálnej dávky metformínu sa t_{max} dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformínium-chloridu je u zdravých osôb približne 50-60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20-30 % nevstrebanej frakcie. Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri odporúčaných dávkach metformínu a dávkovacích režimoch sa plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave 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 metformínium-chloridu 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 s najväčšou pravdepodobnosťou predstavujú sekundárny distribučný kompartment. Priemerný distribučný objem (Vd) 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 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 hodiny.

Porucha funkcie obličiek
Pri poruche funkcie obličiek sa renálny klírens znižuje úmerne ku klírensu 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 metformínium-chloridu sa u pediatrických pacientov preukázal podobný farmakokinetický profil ako farmakokinetický profil u zdravých dospelých.
Štúdia opakovaných dávok: 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 diabetom mellitus, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže sa dávka individuálne titruje na základe glykemickej kontroly, má to obmedzený klinický význam.

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 samotným. 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 na hlodavcoch a psoch sa prejavy toxicity pozorovali pri expozíciách vyšších alebo rovných 10-násobku klinickej dávky empagliflozínu. Väčšina toxických účinkov bola konzistentná 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 glykozúria a mikroskopických zmien zahŕňajúcich tvorbu minerálov v obličkách a v niektorých mäkkých a vaskulárnych tkanivách. Mikroskopický dôkaz účinkov 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 štúdii 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 expozícii empagliflozínu, vo vyššej miere pozorovali nádory intersticiálnych buniek semenníkov. Obidva nádory boli časté pri potkanoch a je nepravdepodobné, že by sa vzťahovali na ľudí.

Empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov u samíc myší 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 myší 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 vzniku týchto nádorov závisí od prirodzenej predispozície samcov myší na renálnu patológiu a od metabolickej cesty, ktorá sa nevyskytuje u ľudí. Nádory obličiek u samcov myší sa nepovažujú za relevantné 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 spôsoboval empagliflozín aj ohnutie kostí končatín u potkanov a zvýšený výskyt embryofetálnych strát u králikov.

V štúdiách pre- a postnatálnej toxicity na potkanoch 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 štúdii juvenilnej toxicity na potkanoch, v ktorej sa empagliflozín podával od 21. dňa do 90. dňa po narodení, sa u mladých potkanov pozorovala nepovažovaná za nežiaducu minimálna až mierna renálna tubulárna a pelvická dilatácia iba pri dávke 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 11-násobku maximálnej klinickej dávky 25 mg. Tieto nálezy po 13-týždňovom období zotavenia bez podávania lieku vymizli.

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 dávkach 500 mg/kg/deň podávaných potkanom Wistar Hannover, čo zodpovedá 7-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD), bola pozorovaná teratogenita metformínu, ktorá sa prejavovala najmä zvýšeným počtom malformácií skeletu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
hydroxypropylcelulóza
čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý

Filmový obal
polyvinylalkohol
uhličitan vápenatý
makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E 172) – *len v 5 mg/850 mg a 5 mg/1 000 mg filmom obalených tabletách*

červený oxid železitý (E 172) – *len v 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1 000 mg filmom obalených tabletách*
čierny oxid železitý (E 172) – *len v 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1 000 mg filmom obalených tabletách*

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC/PVC biely//Al so symbolmi slnko/mesiac): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 120, 196 filmom obalených tabliet v škatuľke a multibalenie obsahujúce 180 (3 balenia po 60) a 180 (2 balenia po 90) filmom obalených tabliet v škatuľke.

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obalené tablety: 18/0410/26-S
Mempoglyn 5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety: 18/0411/26-S
Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety: 18/0412/26-S
Mempoglyn 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety: 18/0413/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk.