

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Empagliflozin Polpharma 10 mg filmom obalené tablety
Empagliflozin Polpharma 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Empagliflozin Polpharma 10 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 10 mg empagliflozínu.

Empagliflozin Polpharma 25 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 25 mg empagliflozínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Empagliflozin Polpharma 10 mg filmom obalené tablety
Okrúhle obojstranne vypuklé žlté filmom obalené tablety s vyrazeným „10“ na jednej strane.
Priemer tablety: 5,8 mm – 6,3 mm.

Empagliflozin Polpharma 25 mg filmom obalené tablety
Oválne obojstranne vypuklé bledožlté filmom obalené tablety s vyrazeným „25“ na jednej strane.
Rozmery tablety: dĺžka: 12,4 mm – 12,9 mm, šírka: 5,9 mm – 6,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diabetes mellitus 2. typu

Empagliflozin Polpharma je indikovaný dospelým a deťom vo veku 10 rokov a viac na liečbu nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a pohybovej aktivite

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

Výsledky štúdií týkajúcich sa kombinácií terapií, účinkov na kontrolu glykémie, kardiovaskulárnych a renálnych príhod, ako aj skúmaných populácií, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

Srdcové zlyhávanie

Empagliflozin Polpharma je indikovaný na liečbu dospelých so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním.

Chronická choroba obličiek

Empagliflozin Polpharma je indikovaný na liečbu dospelých s chronickou chorobou obličiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Diabetes mellitus 2. typu

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

Srdcové zlyhávanie

Odporúčaná dávka je 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne.

Chronická choroba obličiek

Odporúčaná dávka je 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne.

Všetky indikácie

Ak sa empagliflozín používa v kombinácii s derivátmi sulfonfylmočoviny alebo s inzulínom, na zníženie rizika hypoglykémie sa môže zvážiť nižšia dávka derivátu sulfonfylmočoviny alebo inzulínu (pozri časti 4.5 a 4.8).

V prípade vynechania dávky sa má dávka užiť, hneď ako si na to pacient spomenie, avšak v ten istý deň sa nemá užiť dvojnásobná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Z dôvodu obmedzených skúseností sa neodporúča začať liečbu empagliflozínom u pacientov s $\text{eGFR} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

U pacientov s $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je denná dávka empagliflozínu 10 mg.

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu je účinnosť empagliflozínu pri znižovaní hladiny glukózy u pacientov s $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ znížená a pravdepodobne je neprítomná u pacientov s $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Preto sa má v prípade potreby pri poklese eGFR pod $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zvážiť dodatočná liečba znižujúca hladiny glukózy (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2). **d**

Porucha funkcie pečene

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

Staršie osoby

Na základe veku sa neodporúča žiadna úprava dávky. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa má vziať do úvahy zvýšené riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Odporúčaná začiatočná dávka je 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne. U pacientov, ktorí dobre znášajú 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne a potrebujú ďalšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 25 mg jedenkrát denne (pozri časti 5.1 a 5.2). U detí s $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a detí vo veku menej ako 10 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť empagliflozínu na liečbu srdcového zlyhávania alebo na liečbu chronickej choroby obličiek u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla, prehltajú sa vcelku s vodou.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

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

Ketoacidóza

U pacientov s diabetom mellitus liečených inhibítormi SGLT2, vrátane empagliflozínu, boli hlásené prípady ketoacidózy, 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 ketoacidóza vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach empagliflozínu. Aj keď sa u pacientov bez diabetu mellitus ketoacidóza vyskytuje menej pravdepodobne, aj u týchto pacientov boli hlásené jej prípady.

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

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

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba empagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

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

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

K pacientom, u ktorých môže byť vyššie riziko ketoacidózy patria pacienti s nízkou funkčnou rezervou beta-buniek (napr. pacienti s diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené, a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatnosťou.

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

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

Porucha funkcie obličiek

Z dôvodu obmedzených skúseností sa neodporúča začať liečbu empagliflozínom u pacientov s eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² je denná dávka empagliflozínu 10 mg (pozri časť 4.2).

Účinnosť empagliflozínu pri znižovaní hladiny glukózy je závislá od funkcie obličiek a je znížená u pacientov s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² a pravdepodobne neprítomná u pacientov s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (pozri časť 4.2, 5.1 a 5.2).

Sledovanie funkcie obličiek

Odporúča sa, aby sa funkcia obličiek zhodnotila nasledovne:

- pred začiatkom liečby empagliflozínom a pravidelne počas liečby, t.j. aspoň raz za rok (pozri časti 4.2., 4.8., 5.1. a 5.2.),
- pred začiatkom súbežnej liečby akýmkoľvek liekom, ktorý môže mať negatívny vplyv na funkciu obličiek.

Riziko deplécie objemu

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

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

Staršie osoby

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

Komplikované infekcie močových ciest

U pacientov liečených empagliflozínom boli 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 prerušenie liečby empagliflozínom.

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. Je potrebné si uvedomiť, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie lieku Empagliflozin Polpharma prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Amputácie dolných končatín

Počas dlhodobých klinických štúdií s ďalším inhibítorom SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácií dolných končatín (primárne prsta na nohe). Nie je známe, či to predstavuje

skupinový účinok. Ako u všetkých diabetických pacientov, je dôležité pacientov poučiť o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy.

Poškodenie pečene

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

Zvýšený hematokrit

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

Chronická choroba obličiek

U pacientov s albuminúriou môže byť prínos liečby empagliflozínom vyšší.

Infiltratívne ochorenie alebo Takotsubo kardiomyopatia

Pacienti s infiltratívnym ochorením alebo Takotsubo kardiomyopatiou sa špecificky neskúmali. Preto nebola stanovená účinnosť u týchto pacientov.

Laboratórne vyhodnotenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku lieku budú mať pacienti užívajúci Empagliflozin Polpharma 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.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu

Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu, ako sú 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 glukuronyltransferáz UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 a UGT2B7. Empagliflozín je substrát ľudských vychytávacích transportérov OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, ale nie OAT1 a OCT2. Empagliflozín je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

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

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

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

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

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

Interakčné štúdie naznačujú, že farmakokinetika empagliflozínu nebola ovplyvnená súbežným podávaním s metformínom, glimepiridom, pioglitazónom, sitagliptínom, linagliptínom, warfarínom, verapamilom, ramiprilom, simvastatínom, torazemidom 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. Odkážte pacienta 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 izoform CYP450 a UGT s empagliflozínom a súbežne podávanými substrátmi týchto enzýmov sa preto považujú za nepravdepodobné.

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

Empagliflozín *in vitro* neinhibuje ľudské vychytávacie transportéry, ako sú OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, pri klinicky významných plazmatických koncentráciách a 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.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Diabetes mellitus 2. typu

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

Do 6 skúšaní kontrolovaných placebom a trvajúcich 18 až 24 týždňov bolo zaradených 3 534 pacientov, z ktorých 1 183 bolo liečených placebom a 2 351 empagliflozínom. Celková mieravýskytu nežiaducich udalostí u pacientov liečených empagliflozínom bola podobná ako pri placebe. Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hypoglykémia, ak sa liek používal s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom (pozri popis vybraných nežiaducich reakcií).

Srdcové zlyhávanie

Štúdie EMPEROR zahŕňali pacientov so srdcovým zlyhávaním buď so zníženou ejekčnou frakciou (N=3 726), alebo so zachovanou ejekčnou frakciou (N=5 985), ktorí boli liečení empagliflozínom 10 mg alebo dostávali placebo. Približne polovica pacientov mala diabetes mellitus 2. typu. Najčastejšou nežiaducou reakciou v združených štúdiách EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved bola deplécia objemu (empagliflozín 10 mg: 11,4 %, placebo: 9,7 %).

Chronická choroba obličiek

Štúdia EMPA-KIDNEY zahŕňala pacientov s chronickou chorobou obličiek (N=6 609), ktorí boli liečení empagliflozínom 10 mg alebo dostávali placebo. Približne 44 % pacientov malo diabetes mellitus 2. typu. Najčastejšími nežiaducimi účinkami v štúdií EMPA-KIDNEY boli dna (empagliflozín 7,0 % oproti placebu 8,0 %) a akútne poškodenie obličiek (empagliflozín 2,8 % oproti placebu 3,5 %), ktoré boli častejšie hlásené u pacientov dostávajúcich placebo.

Celkový bezpečnostný profil empagliflozínu bol všeobecne konzistentný naprieč skúmanými indikáciami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>		vaginálna moniliáza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov ^a , infekcia močových ciest (vrátane pyelonefritídy a urosepsy) ^a		nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)*	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hypoglykémia (pri užívaní s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom) ^a	smäd	diabetická ketoacidóza *		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		zápcha			
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		pruritus (generalizovaný) vyrážka	urtikária angioedém		
<i>Poruchy ciev</i>	deplécia objemu ^a				
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		časté močenie ^a	dyzúria		tubulo-intersticiálna nefritída
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		zvýšená hladina lipidov v sére ^a	zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie ^a zvýšený hematokrit ^a		

^a Ďalšie informácie nájdete v podčastiach nižšie.

* pozri časť 4.4

Popis vybraných nežiaducich reakciíHypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od základnej liečby v príslušných štúdiách a bola podobná pri empagliflozín a placebe vo forme monoterapie, prídavnej liečby k metformínu, prídavnej liečby k pioglitazónu s metformínom alebo bez neho, prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu a ako doplnok k bežnej liečbe a pri kombinácii empagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s pacientmi liečenými empagliflozínom a metformínom ako samostatnými zložkami. Zvýšená frekvencia sa zaznamenala v prípade, ak sa liek podával vo forme prídavnej liečby k metformínu a derivátu sulfonylmočoviny (10 mg empagliflozínu: 16,1 %, 25 mg empagliflozínu: 11,5 %, placebo: 8,4 %), vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom alebo bez neho a s derivátom sulfonylmočoviny alebo bez neho (10 mg empagliflozínu:

19,5 %, 25 mg empagliflozínu: 28,4 %, placebo: 20,6 % počas úvodných 18 týždňov liečby, kedy nebolo možné upravovať dávku inzulínu; 10 mg empagliflozínu a 25 mg empagliflozínu: 36,1 %, placebo 35,3 % počas 78-týždňového skúšania) a vo forme prídavnej liečby k viacerým dávkam inzulínu s alebo bez metformínu (empagliflozín 10 mg: 39,8 %, empagliflozín 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % počas úvodnej 18-týždňovej liečby, keď nebolo možné upraviť inzulín, empagliflozín 10 mg: 51,1 %, empagliflozín 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % počas 52-týždňového skúšania).

V štúdiách srdcového zlyhávania EMPEROR sa zaznamenala podobná frekvencia výskytu hypoglykémie, ak sa liek podával vo forme prídavnej liečby k derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu (empagliflozín 10 mg: 6,5 %, placebo: 6,7 %).

Silná hypoglykémia (udalosti vyžadujúce pomoc)

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

V štúdiách srdcového zlyhávania EMPEROR sa pozorovala významná hypoglykémia pri podobných frekvenciách u pacientov s diabetom mellitus liečených empagliflozínom a placebom, ak sa liek podával vo forme prídavnej liečby k derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu (empagliflozín 10 mg: 2,2 %, placebo: 1,9 %).

Vaginálna moniliáza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov

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

V štúdiách srdcového zlyhávania EMPEROR bola frekvencia týchto infekcií výraznejšia u pacientov s diabetom mellitus (empagliflozín 10 mg: 2,3 %; placebo: 0,8 %) ako u pacientov bez diabetu mellitus (empagliflozín 10 mg: 1,7 %; placebo: 0,7 %) pri liečbe empagliflozínom v porovnaní s placebom.

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

Zvýšená miera močenia

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

V štúdiách srdcového zlyhávania EMPEROR sa pozorovala zvýšená miera močenia pri podobných frekvenciách u pacientov liečených empagliflozínom a placebom (empagliflozín 10 mg: 0,9 %, placebo 0,5 %).

Infekcia močových ciest

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

Deplécia objemu

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

Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie

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

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

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

Zvýšenie sérových lipidov

Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote pre empagliflozín 10 mg a 25 mg oproti placebu boli pre celkový cholesterol o 4,9 % a 5,7 % oproti 3,5 %; HDL-cholesterol 3,3 % a 3,6 % oproti 0,4 %; LDL-cholesterol 9,5 % a 10,0 % oproti 7,5%; triglyceridy 9,2 % a 9,9 % oproti 10,5 %, v uvedenom poradí.

Zvýšenie hematokritu

Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 3,4 % a 3,6 % pre empagliflozín 10 mg a 25 mg, v uvedenom poradí, v porovnaní s 0,1 % pre placebo. V štúdií EMA-REG Outcome sa hodnoty hematokritu vrátili približne na východiskové hodnoty po období sledovania 30 dní po ukončení liečby.

Pediatrická populácia

V skúšaní DINAMO bolo liečených 157 detí vo veku 10 rokov a viac 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 s vyššími celkovými mierami u pacientov v združenej skupine s empagliflozínom v porovnaní s placebom (empagliflozín 10 mg a 25 mg, združené údaje: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Žiadna z týchto udalostí nebola závažná ani nevyžadovala pomoc.

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

Príznaky

Jednorazové dávky až do 800 mg empagliflozínu u zdravých dobrovoľníkov a opakované denné dávky až do 100 mg empagliflozínu 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.

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory SGLT2 (kotransportéra sodíka/glukózy 2), ATC kód: A10BK03

Mechanizmus účinku

Empagliflozín je reverzibilný, vysoko účinný (IC_{50} 1,3 nmol) a selektívny kompetitívny inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2). Empagliflozín neinhibuje iné transportéry glukózy, ktoré sú dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je 5 000-násobne selektívnejší pre SGLT2 v porovnaní so SGLT1, hlavným transportérom zodpovedným za vstrebávanie glukózy v čreve. SGLT2 je vo vysokej miere exprimovaný v obličkách, zatiaľ čo 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 rozsiahlemu 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 pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania. Zvýšené vylučovanie glukózy močom sa na konci 4-týždňového obdobia liečby udržalo, pričom priemer bol približne 78 g/deň. Zvýšené vylučovanie glukózy močom viedlo u pacientov s diabetom mellitus 2. Typu k okamžitému zníženiu plazmatickej hladiny glukózy.

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

Empagliflozín tiež znižuje reabsorpciu sodíka a zvyšuje dodávanie sodíka do distálneho tubulu. To môže ovplyvniť niekoľko fyziologických funkcií, vrátane, ale nie výlučne, zvýšenia tubuloglomerulárnej spätnej väzby a zníženia intraglomerulárneho tlaku, zníženia preloadu a afterloadu srdca, zníženia aktivity sympatikového systému a zníženia zaťaženia steny ľavej komory dokázané nižšími hodnotami NT-proBNP, čo môže mať pozitívne účinky na srdcovú remodeláciu, plniace tlaky a diastolickú funkciu, ako aj zachovanie štruktúry a funkcie obličiek. Ďalšie účinky ako je zvýšenie hematokritu, zníženie telesnej hmotnosti a krvného tlaku môžu ďalej prispievať k pozitívnym srdcovým a renálnym účinkom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diabetes mellitus 2. typu

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

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

Liečba empagliflozínom vo forme monoterapie a v kombinácii s metformínom, pioglitazónom, derivátom sulfonylmočoviny, inhibítormi DPP-4 a inzulínom vedie ku klinicky významným zlepšeniam v hodnote HbA1c, plazmatickej hladiny glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG), telesnej hmotnosti a systolického a diastolického krvného tlaku. Podávanie 25 mg empagliflozínu viedlo k vyššiemu podielu pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA1c menej ako 7 % a k menšiemu podielu pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu glykémie v porovnaní s 10 mg empagliflozínu a placebom. Vyššia východisková hodnota HbA1c sa spájala s väčším poklesom hodnoty HbA1c. Empagliflozín ako doplnok k bežnej liečbe navyše znížil kardiovaskulárnu úmrtnosť u pacientov s diabetom 2. typu a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Monoterapia

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

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

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

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie empagliflozínu vo forme monoterapie^a

	Placebo	Empagliflozín		Sitagliptín
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Východisková hodnota (priemer)	7,91	7,87	7,86	7,85
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Rozdiel oproti placebu ¹ (97,5 % IS)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³

N	208	204	202	200
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Telesná hmotnosť (kg)				
Východisková hodnota (priemer)	78,23	78,35	77,80	79,31
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
STK (mmHg)⁴				
Východisková hodnota (priemer)	130,4	133,0	129,9	132,5
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Celý analyzovaný súbor (full analysis set, FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (last observation carried forward, LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

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

³ 95 % IS

⁴ LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

*hodnota $p < 0,0001$

Kombinovaná liečba

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

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

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

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách^a

Prídavná liečba k liečbe metformínom			
	Placebo	Empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,94	7,86
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191

Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	79,73	81,59	82,21
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
STK (mmHg)²			
Východisková hodnota (priemer)	128,6	129,6	130,0
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Prídavná liečba k liečbe metformínom a derivátom sulfonylmočoviny			
	Placebo	Empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	76,23	77,08	77,50
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
STK (mmHg)²			
Východisková hodnota (priemer)	128,8	128,7	129,3
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Prídavná liečba k pioglitazónu +/- liečba metformínom			
	Placebo	Empagliflozín	
		10 mg	25 mg

N	165	165	168
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,16	8,07	8,06
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	78,1	77,97	78,93
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,34	-1,62	-1,47
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
STK (mmHg)³			
Východisková hodnota (priemer)	125,7	126,5	126
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,7	-3,1	-4,0
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

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

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

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

³ LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

* hodnota $p < 0,0001$

V kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

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

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni porovnávajúce empagliflozín v kombinácii s metformínom s jednotlivými zložkami^a

	Empagliflozín 10 mg ^b			Empagliflozín 25 mg ^b			Metformín ^c	
	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Bez Met	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Bez 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 prispôbený podľa východiskovej hodnoty^a Boli vykonané analýzy na celom analyzovanom súbore (FAS) pomocou prístupu 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, liečba empagliflozínom 10 mg aj 25 mg spôsobila štatisticky významný pokles ($p < 0,0001$) HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 5). V porovnaní s placebom spôsobila aj klinicky významné poklesy FPG, systolického a diastolického tlaku.

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

Prídavná liečba k liečbe metformínom a linagliptínom 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozín⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Východisková hodnota (priemer)	7,96	7,97	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,14	-0,65	-0,56
Rozdiel oproti 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 od 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 od východiskovej hodnoty ¹	-1,7	-3,0	-4,3

Rozdiel oproti placebo (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 MMRM model vo FAS (OC) zahŕňal východiskovú hodnotu HbA1c, východiskovú hodnotu eGFR (MDRD), geografickú oblasť, návštevu, liečbu a liečbu podľa interakcie počas návštevy. Telesná hmotnosť zahŕňa východiskovú hodnotu pre telesnú hmotnosť.

⁴ MMRM model zahŕňal východiskovú hodnotu STK a východiskovú hodnotu HbA1c ako lineárny kovariant (kovarianty) a východiskovú hodnotu eGFR, geografickú oblasť, liečbu, návštevu a liečbu podľa interakcie počas návštevy ako stále účinky.

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

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

* hodnota $p < 0,0001$

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

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu v porovnaní s glimepiridom, 24-mesačné údaje

V štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť 25 mg empagliflozínu oproti glimepiridu (až do 4 mg denne) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie užívajúcich metformín v monoterapii viedla liečba empagliflozínom podávaným denne k superiornému zníženiu hodnoty HbA1c (tabuľka 6) a ku klinicky významnému zníženiu FPG v porovnaní s glimepiridom. Empagliflozín podávaný denne viedol k štatisticky významnému zníženiu telesnej hmotnosti, systolického a diastolického krvného tlaku a k štatisticky nižšiemu podielu pacientov s udalosťami hypoglykémie v porovnaní s glimepiridom (2,5 % pri empagliflozíne, 24,2 % pri glimepiride, $p < 0,0001$).

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 104. týždni v aktívne kontrolovanej štúdií porovnávajúcej empagliflozín s glimepiridom vo forme prídavnej liečby k metformínu^a

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

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

^b Až do 4 mg glimepiridu

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

* hodnota $p < 0,0001$ pre non-inferioritu a hodnota $p = 0,0153$ pre superioritu** hodnota $p < 0,0001$ Prídavná liečba k liečbe inzulínomEmpagliflozín vo forme prídavnej liečby k viacerým denným dávkam inzulínu

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

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

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

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

	Placebo	Empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) v 18. týždni			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,39	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Rozdiel oproti placebu ¹ (97,5 % IS)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) v 52. týždni²			
Východisková hodnota (priemer)	8,25	8,40	8,37
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Rozdiel oproti placebu ¹ (97,5 % IS)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 % v 52. týždni	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dávka inzulínu (IU/deň) v 52. týždni²			
Východisková hodnota (priemer)	89,94	88,57	90,38
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	10,16	1,33	-1,06
Rozdiel oproti placebu ¹ (97,5 % IS)		-8,83 [#] (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Telesná hmotnosť (kg) v 52. týždni²			
Východisková hodnota (priemer)	96,34	96,47	95,37

Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,44	-1,95	-2,04
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

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

*hodnota p < 0,0001

** hodnota p = 0,0003

*** hodnota p = 0,0005

hodnota p = 0,0040

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom alebo bez neho a/alebo derivátom sulfonylmočoviny 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 (tabuľka 8).

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

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v 18. a 78. týždni v placebom kontrolovanej štúdii empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom alebo bez neho alebo s derivátom sulfonylmočoviny^a

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

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

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty*hodnota $p < 0,0001$ ** hodnota $p < 0,025$ Pacienti s poruchou funkcie obličiek, údaje z 52-týždňovej štúdie kontrolovanej placebom

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

Tabuľka 9: Výsledky v 24. týždni v placebom kontrolovanej štúdii empagliflozínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a diabetom mellitus 2. typu^a

	Placebo	Empagliflozín 10 mg	Empagliflozín 25 mg	Placebo	Empagliflozín 25 mg
	eGFR ≥ 60 až < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Východisková hodnota (priemer)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Telesná hmotnosť (kg)²					
Východisková hodnota (priemer)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
STK (mmHg)²					
Východisková hodnota (priemer)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

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

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

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

* $p < 0,0001$ Kardiovaskulárne účinky

Dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia EMPA-REG OUTCOME porovnávala združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg s placebom ako doplnok k bežnej liečbe u pacientov s diabetom typu 2 a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením. Celkovo bolo liečených 7 020 pacientov (empagliflozín 10 mg: 2 345, empagliflozín 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) a boli sledovaní v priemere 3,1 rokov. Priemerný vek bol 63 rokov, priemerný HbA1c bol 8,1 %, a 71,5 % boli muži. Vo východiskovom bode bolo 74 % pacientov liečených metformínom, 48 % inzulínom a 43 % derivátom sulfonylmočoviny. Približne polovica pacientov (52,2 %) mala eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²; 17,8 % 45-60 ml/min/1,73 m² a 7,7 % 30-45 ml/min/1,73 m².

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

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

V štúdi EMPA-REG OUTCOME bol účinok empagliflozínu na primárny kombinovaný cieľový ukazovateľ kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice vo vysokej miere 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 m².

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

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

	Placebo	Empagliflozín ^b
N	2 333	4 687
Čas do prvého výskytu KV úmrtia, nefatálneho IM alebo nefatálnej mŕtvice N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95,02 % 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 mŕtvica 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

Celková úmrtnosť 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

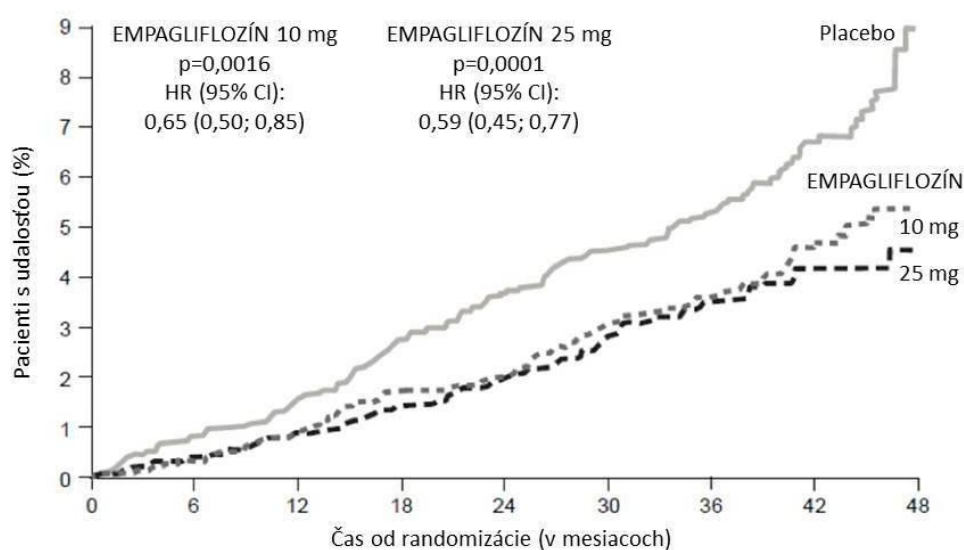
^a Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

^b Združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg

* Keďže údaje zo skúšania boli súčasťou predbežnej analýzy, uvádza sa 95,02 % obojstranný interval spoľahlivosti, ktorý zodpovedá p-hodnote menej ako 0,0498 pre významnosť

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

Jednotlivé dávky empagliflozínu v porovnaní s placebom



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

Srdcové zlyhanie vyžadujúce hospitalizáciu

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

Nefropatia

V štúdií EMPA-REG OUTCOME bola pre čas do prvej nefropatickej udalosti hodnota HR 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 v plazme nalačno

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

Hladina glukózy 2 hodiny po jedle

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

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

Telesná hmotnosť

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

Krvný tlak

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu sa vyhodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej 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 11). Liečba empagliflozínom poskytla zníženia STK a DTK v sede.

Tabuľka 11: 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. týždni¹			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,87	7,92
Zmena od východiskovej hodnoty ²	0,03	-0,59	-0,62
Rozdiel oproti placebu ² (95 % IS)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-hodinový STK v 12. týždni³			
Východisková hodnota (priemer)	131,72	131,34	131,18
Zmena od východiskovej hodnoty ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Rozdiel oproti placebu ⁴ (95 % IS)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-hodinový DTK v 12. týždni³			
Východisková hodnota (priemer)	75,16	75,13	74,64
Zmena od východiskovej hodnoty ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Rozdiel oproti placebu ⁵ (95 % IS)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Celý analyzovaný súbor (FAS)

¹ LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom

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

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

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

⁵ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty DKT, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

* hodnota $p < 0,0001$

** hodnota $p < 0,001$

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

Srdcové zlyhávajúce

Empagliflozín u pacientov so srdcovým zlyhávaním a zníženou ejekčnou frakciou

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu 10 mg jedenkrát denne ako doplnku k štandardnej liečbe srdcového zlyhávania sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovannej štúdií (EMPEROR-Reduced) u 3 730 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (trieda podľa asociácie *New York Heart Association* [NYHA] II-IV) a zníženou ejekčnou frakciou (LVEF ≤ 40 %). Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do potvrdenej prvej udalosti kardiovaskulárneho (KV) úmrtia alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania (HSZ). Výskyt potvrdenej HSZ (prvej a opakovanej) a sklon zmeny eGFR (CKD-EPI)_{cr} od východiskovej hodnoty boli zahrnuté do potvrdzujúceho testovania. Liečba srdcového zlyhávania na začiatku štúdie zahŕňala inhibitory ACE/blokátory receptorov angiotenzínu/inhibitory receptorov angiotenzínu a neprilyzínu (88,3 %), betablokátory (94,7 %), antagonisty mineralokortikoidových receptorov (71,3 %) a diuretiká (95,0 %).

Celkovo 1 863 pacientov bolo randomizovaných na empagliflozín 10 mg (placebo: 1 867) a sledovaných počas mediánu 15,7 mesiaca. Populácia štúdie pozostávala z 76,1 % mužov a 23,9 % žien v priemernom veku 66,8 rokov (rozsah: 25 - 94 rokov), 26,8 % bolo vo veku 75 rokov a viac. 70,5 % populácie štúdie boli belosi, 18,0 % aziati a 6,9 % černosi/Afroameričania. Pri randomizácii malo 75,1 % pacientov triedu II, 24,4 % malo triedu III a 0,5 % triedu IV podľa NYHA. Priemerná hodnota LVEF bola 27,5 %. Na začiatku štúdie bola priemerná eGFR 62,0 ml/min/1,73 m² a medián pomeru albumínu ku kreatinínu v moči (*Urinary Albumin to Creatinine Ratio*, UACR) bol 22 mg/g. Približne polovica pacientov (57,1 %) mala eGFR na úrovni ≥ 60 ml/min/1,73 m², 24,1 % na úrovni 45 až < 60 ml/min/1,73 m², 18,6 % na úrovni 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 5,3 % na úrovni 20 až < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozín bol účinnejší pri znižovaní rizika primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania v porovnaní s placebom. Okrem toho empagliflozín významne znížil riziko výskytu HSZ (prvej a opakovanej) a významne znížil rýchlosť poklesu eGFR (tabuľka 12; obrázok 2).

Tabuľka 12: Účinok liečby na primárny kombinovaný cieľový ukazovateľ, jeho komponenty a dva kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahrnuté vo vopred špecifikovanom potvrdzujúcom testovaní

	Placebo	Empagliflozín 10 mg
N	1 867	1 863
Čas do prvého výskytu KV úmrtia alebo HSZ, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 %IS)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-hodnota pre superioritu		< 0,0001

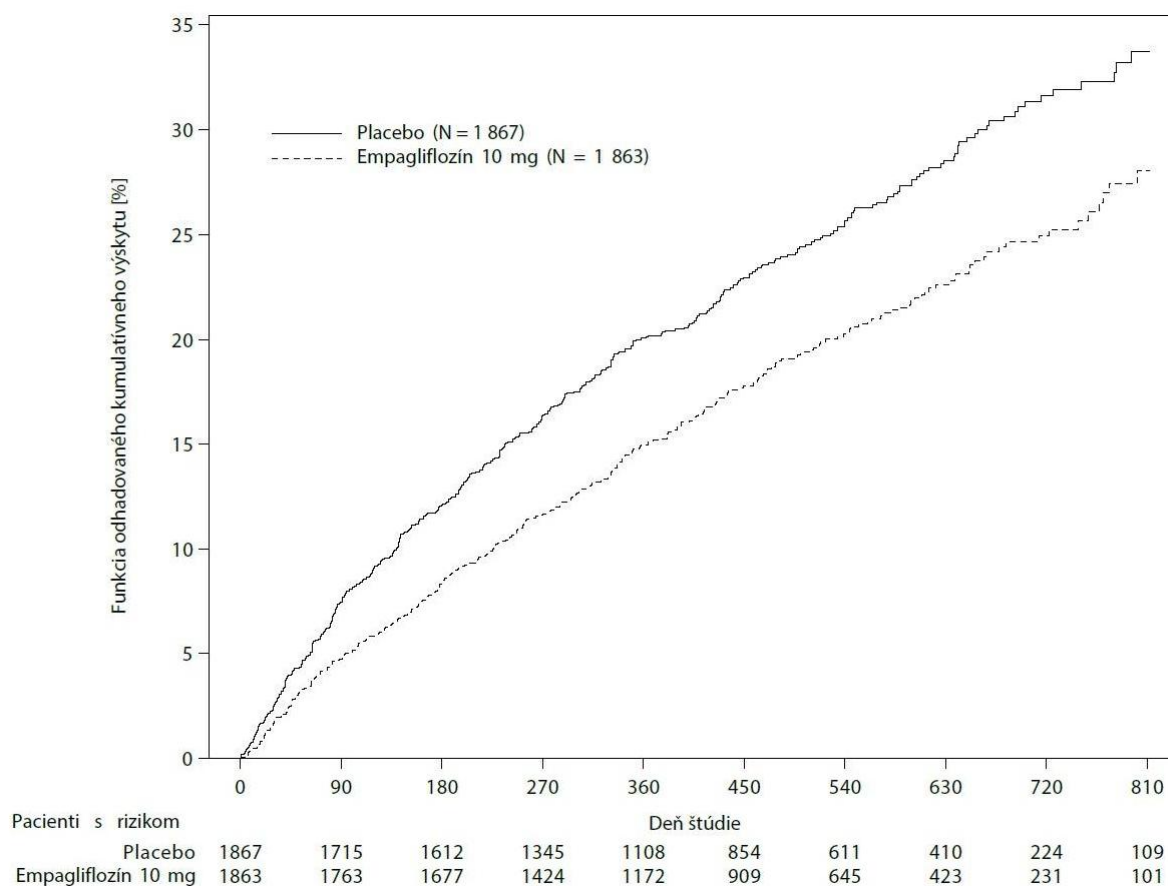
KV úmrtie, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,92 (0,75; 1,12)
HSZ (prvý výskyt), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,69 (0,59; 0,81)
HSZ (prvá a opakovaná), N udalostí	553	388
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-hodnota		0,0003
Sklon eGFR (CKD-EPI)^{cr**}, rýchlosť poklesu (ml/min/1,73 m²/rok)	-2,28	-0,55
Rozdiel liečby oproti placebo (95 % IS)		1,73 (1,10; 2,37)
p-hodnota		< 0,0001

KV = kardiovaskulárny, HSZ = hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, eGFR = odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, CKD EPI = rovnica epidemiologickej skupiny chronického ochorenia obličiek (*Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*)

* KV úmrtie a udalosti HSZ boli potvrdené nezávislým výborom pre klinické udalosti a analyzovali sa na základe randomizovaného súboru.

** Sklon eGFR bol analyzovaný na základe liečeného súboru. Hodnota zachytenia je - 0,95 ml/min/1,73 m² pre placebo a -3,02 ml/min/1,73 m² pre empagliflozín. Hodnota zachytenia predstavuje akútny účinok na eGFR, kým sklon predstavuje dlhodobý účinok.

Obrázok 2 Čas do prvej udalosti potvrdeného KV úmrtia alebo HSZ



Výsledky primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa boli vo všeobecnosti konzistentné s pomerom rizika (HR) pod 1 naprieč vopred špecifikovanými podskupinami, vrátane pacientov so srdcovým zlyháváním, s diabetom mellitus 2. typu alebo bez neho a s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej (až po eGFR na úrovni 20 ml/min/1,73 m²).

Empagliflozín u pacientov so srdcovým zlyháváním a zachovanou ejekčnou frakciou

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu 10 mg jedenkrát denne ako doplnku k štandardnej liečbe sa

hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (EMPEROR-Preserved) u 5 988 pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním (trieda podľa asociácie *New York Heart Association* [NYHA] II-IV) a zachovanou ejekčnou frakciou (LVEF > 40 %). Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do potvrdenej prvej udalosti kardiovaskulárneho (KV) úmrtia alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania (HSZ). Výskyt potvrdenej HSZ (prvej a opakovanej) a sklon zmeny eGFR (CKD-EPI)_{cr} od východiskovej hodnoty boli zahrnuté do potvrdzujúceho testovania. Liečba na začiatku štúdie zahŕňala inhibítory ACE/blokátory receptorov angiotenzínu/inhibítory receptorov angiotenzínu a neprilyzín (80,7 %), betablokátory (86,3 %), antagonisty mineralokortikoidových receptorov (37,5 %) a diuretiká (86,2 %).

Celkovo 2 997 pacientov bolo randomizovaných na empagliflozín 10 mg (placebo: 2 991) a sledovaných počas mediánu 26,2 mesiaca. Populácia štúdie pozostávala z 55,3 % mužov a 44,7 % žien v priemernom veku 71,9 rokov (rozsah: 22 - 100 rokov), 43,0 % bolo vo veku 75 rokov a viac. 75,9 % populácie štúdie boli belosi, 13,8 % aziati a 4,3 % černosi/Afroameričania. Pri randomizácii malo 81,5 % pacientov triedu II, 18,1 % malo triedu III a 0,3 % triedu IV podľa NYHA. Populácia štúdie EMPEROR-Preserved zahŕňala pacientov s LVEF < 50 % (33,1%), LVEF 50 až < 60 % (34,4 %) a LVEF ≥ 60 % (32,5 %). Na začiatku štúdie bola priemerná eGFR 60,6 ml/min/1,73 m² a medián pomeru albumínu ku kreatinínu v moči (*Urinary Albumin to Creatinine Ratio*, UACR) bol 21 mg/g. Približne polovica pacientov (50,1 %) mala eGFR na úrovni ≥ 60 ml/min/1,73 m², 26,1 % na úrovni 45 až < 60 ml/min/1,73 m², 18,6 % na úrovni 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 4,9 % na úrovni 20 až < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozín bol účinnejší pri znižovaní rizika primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania v porovnaní s placebom. Okrem toho empagliflozín významne znížil riziko výskytu HSZ (prvej a opakovanej) a významne znížil rýchlosť poklesu eGFR (tabuľka 13; obrázok 3).

Tabuľka 13: Účinok liečby na primárny kombinovaný cieľový ukazovateľ, jeho komponenty a dva kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahrnuté vo vopred špecifikovanom potvrdzujúcom testovaní

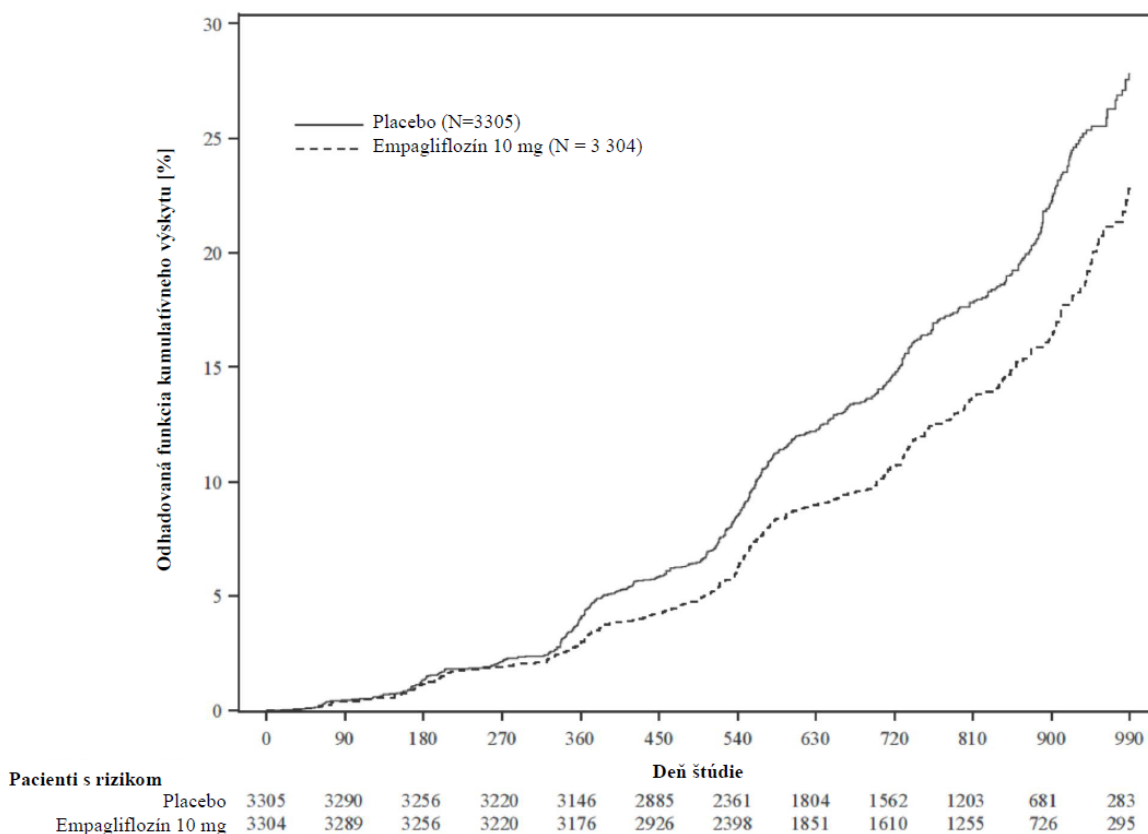
	Placebo	Empagliflozín 10 mg
N	2 991	2 997
Čas do prvého výskytu KV úmrtia alebo HSZ, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)*		0.79 (0,69; 0,90)
p-hodnota pre superioritu		0,0003
KV úmrtie, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,91 (0,76; 1,09)
HSZ (prvý výskyt), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,71 (0,60; 0,83)
HSZ (prvá a opakovaná), N udalostí	541	407
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-hodnota		0,0009
Sklon eGFR (CKD-EPI)_{cr}**, rýchlosť poklesu (ml/min/1,73 m²/rok)	-2,62	-1,25
Rozdiel liečby oproti placebo (95 % IS)		1,36 (1,06; 1,66)
p-hodnota		< 0,0001

KV = kardiovaskulárny, HSZ = hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, eGFR = odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, CKD EPI = rovnica epidemiologickej skupiny chronického ochorenia obličiek (*Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*)

* KV úmrtie a udalosti HSZ boli potvrdené nezávislým výborom pre klinické udalosti a analyzovali sa na základe randomizovaného súboru.

** Sklon eGFR bol analyzovaný na základe liečeného súboru. Hodnota zachytenia je -0,18 ml/min/1,73 m² pre placebo a -3,02 ml/min/1,73 m² pre empagliflozín. Hodnota zachytenia predstavuje akútny účinok na eGFR, kým sklon predstavuje dlhodobý účinok.

Obrázok 3 Čas do prvej udalosti potvrdeného KV úmrtia alebo HSZ



Výsledky primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa boli konzistentné naprieč každou z vopred špecifikovaných podskupín kategorizovaných podľa napr. LVEF, diabetického stavu alebo funkcie obličiek (až po eGFR na úrovni 20 ml/min/1,73 m²).

Chronická choroba obličiek

Na vyhodnotenie kardiorenálnych účinkov lieku ako doplnku k štandardnej liečbe sa vykonala randomizovaná, dvojito zaslepená, placeboom kontrolovaná štúdia s 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne (EMPA-KIDNEY) u 6 609 pacientov s chronickou chorobou obličiek (eGFR ≥ 20 - < 45 ml/min/1,73 m² alebo eGFR ≥ 45 - < 90 ml/min/1,73 m² s pomerom albumínu ku kreatinínu v moči (UACR) ≥ 200 mg/g). Primárny cieľový ukazovateľ bol čas do prvého výskytu progresie choroby obličiek (trvalý pokles ≥ 40 % eGFR od randomizácie, trvalá eGFR < 10 ml/min/1,73 m², terminálne štádium choroby obličiek alebo renálne úmrtie) alebo KV úmrtie. Do potvrdzujúceho testovania boli zahrnuté prvý výskyt hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania alebo KV úmrtie, hospitalizácia z akejkoľvek príčiny (prvá a opakovaná) a úmrtnosť z akejkoľvek príčiny. Základná liečba zahŕňala vhodné použitie inhibítorov RAS (85,2 % inhibítor ACE alebo blokátor receptorov angiotenzínu).

Celkovo 3 304 pacientov bolo randomizovaných na empagliflozín 10 mg (placebo: 3 305) a sledovaných počas mediánu 24,3 mesiaca. Populácia štúdie pozostávala zo 66,8 % mužov a 33,2 % žien v priemernom veku 63,3 rokov (rozsah: 18 - 94 rokov), 23,0 % bolo vo veku 75 rokov alebo viac. 58,4 % populácie štúdie boli belosi, 36,2 % aziati a 4,0 % černosí/Afroameričania.

Na začiatku štúdie bola priemerná eGFR 37,3 ml/min/1,73 m², 21,2 % pacientov malo eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m², 44,3 % 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 34,5 % < 30 ml/min/1,73 m² vrátane 254 pacientov s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². Medián UACR bol 329 mg/g, 20,1 % malo UACR < 30 mg/g, 28,2 % malo UACR 30 až ≤ 300 mg/g a 51,7 % malo UACR > 300 mg/g, 41,1 % pacientov malo UACR < 200 mg/g. Primárne príčiny chronickej choroby obličiek boli diabetická nefropatia/diabetická choroba obličiek (31 %), glomerulárna choroba (25 %), hypertenzná/renovaskulárna choroba (22 %) a ďalšie/neznáme (22 %).

Empagliflozín bol účinnejší ako placebo pri znižovaní rizika primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa progresie choroby obličiek alebo KV úmrtia (pozri tabuľku 14). Okrem toho empagliflozín významne znížil riziko hospitalizácie z akejkoľvek príčiny (prvej a opakovanej).

Tabuľka 14: Účinok liečby na primárny kombinovaný a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahrnuté vo vopred špecifikovanom potvrdzujúcom testovaní a jeho komponentov

	Placebo	Empagliflozín 10 mg
N	3 305	3 304
Čas do prvého výskytu progresie choroby obličiek (trvalý pokles ≥ 40 % eGFR od randomizácie, trvalá eGFR < 10 ml/min/1,73 m², terminálne štádium choroby obličiek * (ESKD) alebo renálne úmrtie) alebo KV úmrtie, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (99,83 % IS)		0,72 (0,59; 0,89)
p-hodnota pre superioritu		<0,0001
Trvalý pokles ≥ 40 % eGFR od randomizácie, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,70 (0,61; 0,81)
p-hodnota		<0,0001
ESKD*alebo trvalá eGFR < 10 ml/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,69 (0,56; 0,84)
p-hodnota		0,0003
Renálne úmrtie, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		
p-hodnota		
KV úmrtie, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,84 (0,60; 1,19)
p-hodnota		0,3366
ESKD alebo KV úmrtie, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % IS)		0,73 (0,59; 0,89)
p-hodnota		0,0023
Výskyt hospitalizácie z akejkoľvek príčiny (prvej a opakovanej), N udalostí	1 895	1 611
Pomer rizika v porovnaní s placebom (99,03 % IS)		0,86 (0,75; 0,98)
p-hodnota		0,0025

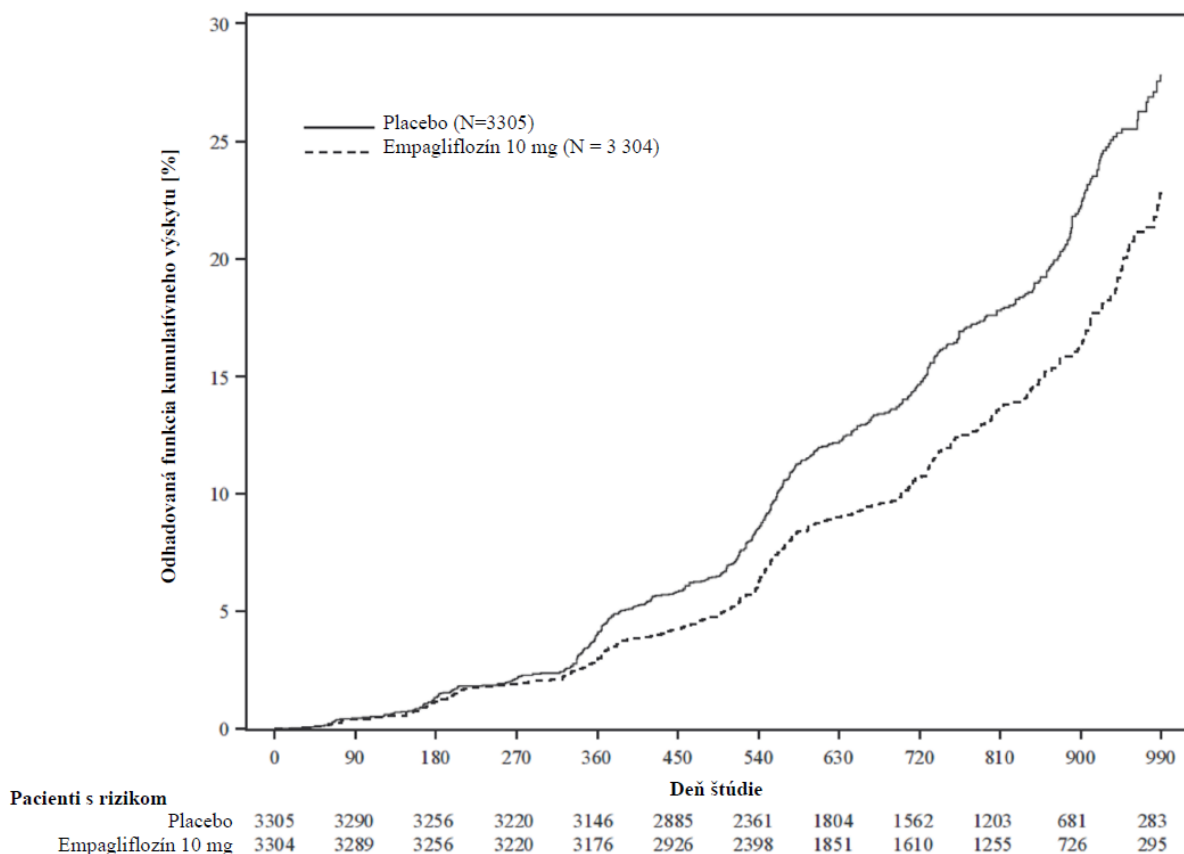
KV = kardiovaskulárny, HSZ = hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, eGFR = odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie

* Terminálne štádium choroby obličiek (*End-Stage Kidney Disease*, ESKD) je definované ako začiatok udržiavacej dialýzy alebo transplantácia obličiek.

** Vyskytlo sa príliš málo udalostí renálneho úmrtia na vypočítanie spoľahlivého pomeru rizika.

Vopred definované ako jedno z dvoch kritérií ukončenia vo vopred naplánovanej predbežnej analýze.

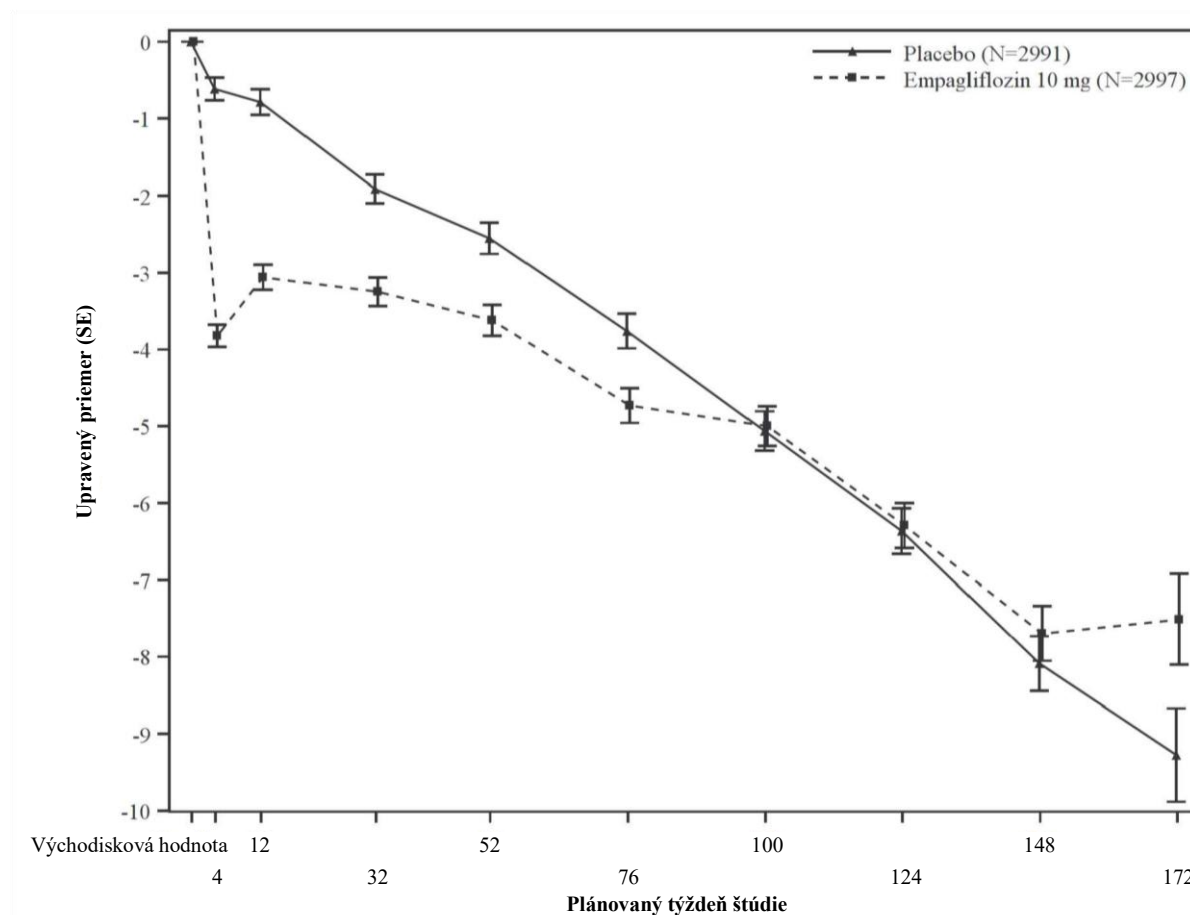
Obrázok 4 Čas do prvej udalosti progresie choroby obličiek alebo uznaného KV úmrtia, odhadovaná funkcia kumulatívneho výskytu



Výsledky primárneho kompozitného cieľového ukazovateľa boli vo všeobecnosti konzistentné naprieč všetkými vopred špecifikovanými podskupinami, vrátane kategórií eGFR, základnej príčiny ochorenia obličiek, diabetického stavu alebo základného používania inhibítorov RAS. Prínosy liečby boli jasnejšie u pacientov s vyššími stupňami albuminúrie.

Počas liečby bol pokles eGFR v priebehu času pomalší v skupine s empagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom (obrázok 5). Empagliflozín spomalil ročnú mieru poklesu eGFR v porovnaní s placebom o 1,37 ml/min/1,73 m²/rok (95 % IS 1,16; 1,59), na základe vopred špecifikovanej analýzy všetkých meraní eGFR vykonaných od návštevy v 2. mesiaci do záverečnej kontrolnej návštevy. U pacientov liečených empagliflozínom sa vyskytol počiatočný pokles eGFR, ktorý sa po prerušení liečby vrátil na východiskovú hodnotu, ako bolo preukázané v niekoľkých štúdiách s empagliflozínom, čo podporuje fakt, že hemodynamické zmeny hrajú úlohu pri akútnych účinkoch empagliflozínu na eGFR.

Obrázok 5 Zmena eGFR v priebehu času*



*eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) MMRM výsledky v priebehu času – randomizovaný súbor.

Pediatrická populácia

Diabetes mellitus 2. typu

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 bezpečnostným predĺžením 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 %).

Upravená priemerná zmena HbA1c v. 26 týždni medzi empagliflozínom (N = 52) a placebom (N = 53) -0,84 % bola klinicky a štatisticky významná (95 % IS -1,50, -0,19; p = 0,0116). Okrem toho viedla liečba empagliflozínom oproti placebo 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)].

Srdcové zlyhávajúce a chronická choroba obličiek

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s empagliflozínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri srdcovom zlyhávaní a pri liečbe chronickej choroby obličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa a Pugh sa AUC

empagliflozín zvyšila približne o 23 % a C_{max} približne o 4 %, u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa a Pughu sa AUC empagliflozínu zvyšila približne o 47 % a C_{max} približne o 23 % a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene podľa Childa a Pughu sa AUC empagliflozínu zvyšila približne o 75 % a C_{max} približne o 48 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

Index telesnej hmotnosti

Index telesnej hmotnosti nemá na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu. V tejto analýze bola odhadovaná AUC nižšia o 5,82 % u pacientov s BMI 30 kg/m², o 10,4 % u pacientov s BMI 35 kg/m² a o 17,3 % u pacientov s BMI 45 kg/m² v porovnaní s jedincami s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m².

Pohlavie

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

Rasa

V analýze populačnej farmakokinetiky bola odhadovaná AUC vyššia u pacientov ázijského pôvodu s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m² v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m².

Staršie osoby

Vek nemal na základe analýzy populačnej farmakokinetiky 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 odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých pacientov.

V pediatrickej štúdii fázy 3 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti (zmena HbA_{1c} 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 údolných 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V dlhodobých štúdiách toxicity pri hlodavcoch a psoch sa prejavy toxicity pozorovali pri expozíciách vyšších alebo rovných 10-násobku klinickej dávky empagliflozínu. Väčšina toxických účinkov bola 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 glukoneogénu, zmien v močení, ako sú polyúria a glukozúria a mikroskopických zmien zahŕňajúcich mineralizáciu v obličkách a v niektorých mäkkých a vaskulárnych tkanivách. Mikroskopický dôkaz o účinkoch zosilnených farmakologických vlastností na obličky, ktoré sa pozorovali u niektorých druhov, zahŕňal tubulárnu dilatáciu a mineralizáciu v tubuloch a panvičke približne pri 4-násobku klinickej AUC expozície empagliflozínu pri 25 mg dávke.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol
predželatinovaný škrob (kukuričný)
mikrokryštalická celulóza (typ 101, typ 102)
hydroxypropylcelulóza
sodná soľ kroskarmelózy
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát zinočnatý

Filmový obal

Hypromelóza typ 2910 (viskozita 6 mPa.s)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 8000
mastenec (Empagliflozin 25 mg filmom obalené tablety)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172) (Empagliflozin 10 mg filmom obalené tablety)

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

Al/PVC/PVDC blistrové balenia.

Blistre obsahujú 14, 28, 30, 60, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet.

HDPE balenia uzavreté s detským bezpečnostným propylénovým skrutkovacím uzáverom s vysúšadlom.

Fľašky obsahujú 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Empagliflozin Polpharma 10 mg: 18/0219/24-S

Empagliflozin Polpharma 25 mg: 18/0220/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. septembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026