

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synjardy® 5 mg/850 mg potahované tablety
Synjardy® 5 mg/1 000 mg potahované tablety
Synjardy® 12,5 mg/850 mg potahované tablety
Synjardy® 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg empagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg empagliflozinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety

Nažloutlé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „S5“ a logem společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „850“ na straně druhé (délka tablety: 19,2 mm, šířka tablety: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Hnědožluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „S5“ a logem společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „1000“ na straně druhé (délka tablety: 21,1 mm, šířka tablety: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety

Narůžovělé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „S12“ a logem společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „850“ na straně druhé (délka tablety: 19,2 mm, šířka tablety: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Hnědofialové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „S12“ a logem společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „1000“ na straně druhé (délka tablety: 21,1 mm, šířka tablety: 9,7 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Synjardy je indikován k léčbě dospělých s diabetem II. typu jako doplněk diety a tělesného cvičení:

- u pacientů nedostatečně kontrolovaných na maximální tolerované dávce metforminu podávaného v monoterapii
- v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito léčivými přípravky
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací empagliflozinu a metforminu v samostatných tabletách.

Výsledky studií týkající se kombinací a účinků na kontrolu glykemie, kardiovaskulárních příhod a studované populace, viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta dvakrát denně. Dávku je třeba zvolit dle pacientova současného léčebného režimu, účinnosti a snášenlivosti za použití doporučené denní dávky 10 mg nebo 25 mg empagliflozinu a nepřekročení maximální doporučené denní dávky metforminu.

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem (v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu)

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu musí doporučená úvodní dávka přípravku Synjardy poskytnout 5 mg empagliflozinu dvakrát denně (denní dávka 10 mg) a dávku metforminu podobnou dávce, kterou již pacient užívá. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v celkové denní dávce 10 mg a kteří potřebují přísnější kontrolu glykemie, lze dávku zvýšit na celkovou denní dávku 25 mg empagliflozinu.

Pokud je přípravek Synjardy podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey a/nebo inzulinem, může být z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie nutné použít nižší dávku derivátu sulfonylurey a/nebo inzulinu (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů přecházejících ze samostatných tablet empagliflozinu a metforminu

Pacienti přecházející ze samostatných tablet empagliflozinu (celková denní dávka 10 mg nebo 25 mg) a metforminu na přípravek Synjardy musí dostat stejnou denní dávku empagliflozinu a metforminu, jakou již užívají, nebo nejbližší terapeuticky vhodnou dávku metforminu (dostupné síly viz bod 2).

Vynechaná dávka

Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene; nelze však v jeden čas užít dvojitou dávku. V takovém případě je třeba zapomenutou dávku vynechat.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Glykemická účinnost empagliflozinu závisí na funkci ledvin. Ke snížení kardiovaskulárního rizika má být jako přídatná léčba ke standardní léčbě u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² použita dávka 10 mg empagliflozinu denně (viz tabulka 1). Protože účinnost empagliflozinu při snižování glykemie je u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin snižena a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin pravděpodobně chybí, má se v případě, že je potřebná důkladnější kontrola glykemie, zvážit přidání jiných přípravků s antihyperglykemickým účinkem. Doporučení k úpravě dávky podle eGFR nebo CrCl jsou uvedena v tabulce 1.

Odhad glomerulární filtrace má být stanoven před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně jedenkrát ročně. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Synjardy, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

Tabulka 1: Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin^a

eGFR (ml/min/1,73 m ²) nebo CrCl (ml/min)	Metformin	Empagliflozin
≥ 60	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Zahajte dávkou 10 mg. U pacientů, kteří tolerují 10 mg a potřebují dodatečnou kontrolu glykemie, lze dávku zvýšit na 25 mg.
45 až < 60	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Zahajte dávkou 10 mg. ^b U pacientů, kteří již empagliflozin užívají, pokračujte dávkou 10 mg.
30 až < 45	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Zahajte dávkou 10 mg. ^b U pacientů, kteří již empagliflozin užívají, pokračujte dávkou 10 mg. ^b
< 30	Metformin je kontraindikován.	Empagliflozin se nedoporučuje.

^a Viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

^b Pacienti s diabetes mellitus II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek se nesmí používat u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Vzhledem k mechanismu účinku povede snížená funkce ledvin ke snížení glykemické účinnosti empagliflozinu. Jelikož je metformin vylučován ledvinami a u starších pacientů existuje vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba přípravek Synjardy u těchto pacientů používat s opatrností. Obzvláště u starších pacientů je třeba sledovat funkci ledvin jako pomoc při prevenci laktátové acidózy spojené s metforminem (viz body 4.3 a 4.4). U pacientů ve věku 75 let a starších je nutné brát v úvahu zvýšené riziko hypovolemie (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Synjardy u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Synjardy je třeba užívat dvakrát denně s jídlem kvůli snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků souvisejících s metforminem. Tablety se polykají vcelku a zapíjí se vodou. Všichni pacienti musí pokračovat ve své dietě s odpovídající distribucí příjmu sacharidů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou musí pokračovat ve své dietě se sníženým příjmem energie.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoliv typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza) (viz bod 4.4).
- Diabetické prekóma.
- Závažné renální selhání (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.2 a 4.4).
- Akutní stavy, které mohou změnit funkci ledvin, jako je: dehydratace, těžká infekce, šok (viz body 4.4 a 4.8).
- Onemocnění, které může způsobit hypoxii tkáně (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění), jako je: dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok (viz bod 4.4).
- Porucha funkce jater, akutní alkoholová intoxikace, alkoholismus (viz body 4.2 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce, tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající lačnění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Diabetická ketoacidóza

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

Riziko diabetické ketoacidózy je nutno zvažovat v případě nespecifických symptomů, jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolest břicha, nadměrná žízeň, problémy s dýcháním, zmatenost,

neobvyklá únava nebo ospalost. V případě výskytu těchto symptomů je pacienty třeba bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřit na přítomnost ketoacidózy.

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

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu empagliflozinem lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

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

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

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

Přípravek Synjardy se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Údaje z programu klinických hodnocení u pacientů s diabetem I. typu prokázaly u pacientů léčených empagliflozinem 10 mg a 25 mg v kombinaci s inzulínem v porovnání s placebem zvýšený výskyt DKA s frekvencí „časté“.

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k mechanismu účinku povede snížená funkce ledvin ke snížení glykemické účinnosti empagliflozinu. Empagliflozin/metformin je kontraindikován u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci (viz bod 4.3).

Sledování funkce ledvin

Je doporučeno sledování funkce ledvin, jak je uvedeno níže:

- před zahájením léčby empagliflozinem/metforminem a pravidelně v jejím průběhu, tj. alespoň jednou ročně (viz bod 4.2),
- před zahájením souběžné léčby s jakýmkoli jiným léčivým přípravkem, který může negativně ovlivňovat funkci ledvin.

Funkce srdce

U pacientů se srdečním selháním hrozí vyšší riziko hypoxie a renální insuficience. U pacientů se stabilizovaným chronickým srdečním selháním lze přípravek Synjardy používat při pravidelném monitorování funkce srdce a ledvin. U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je přípravek Synjardy vzhledem k obsahu metforminu kontraindikován (viz bod 4.3).

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Riziko hypovolemie

Na základě mechanismu účinku inhibitorů SGLT2 může osmotická diuréza související s terapeutickou glukosurií vést k mírnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Proto je třeba opatrnosti u pacientů, u nichž by pokles krevního tlaku způsobený empagliflozinem mohl představovat riziko, jako u pacientů s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním, pacientů na antihypertenzní terapii s hypotenzí v anamnéze nebo pacientů ve věku 75 let a starších.

V případě stavů, které mohou vést ke ztrátě tekutin (např. onemocnění gastrointestinálního traktu) se u pacientů užívajících přípravek Synjardy doporučuje pečlivé sledování stavu objemu tekutin (např. fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně hematokritu) a elektrolytů. Do doby, než dojde k úpravě ztráty tekutin, je třeba zvážit přechodné přerušení léčby přípravkem Synjardy.

Starší pacienti

Účinnost empagliflozinu na vylučování glukózy ledvinami je spojena s osmotickou diurézou, která by mohla ovlivnit stav hydratace. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Proto je nutné věnovat zvláštní pozornost příjmu tekutin v případě souběžného podávání léčivých přípravků, které mohou vést k hypovolemii (např. diuretika, ACE inhibitory).

Infekce močových cest

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených empagliflozinem hlášeny případy komplikovaných infekcí močových cest včetně pyelonefritidy a urosepsy (viz bod 4.8). U pacientů s komplikovanými infekcemi močových cest je třeba zvážit přechodné přerušení léčby.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

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

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

Amputace dolní končetiny

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

Poškození jater

V klinických studiích byly u pacientů léčených empagliflozinem hlášeny případy poškození jater. Kauzální souvislost mezi empagliflozinem a poškozením jater nebyla dosud stanovena.

Zvýšený hematokrit

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

Chronické onemocnění ledvin

V léčbě diabetu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) s albuminurií i bez albuminurie byly získány určité zkušenosti. Léčba empagliflozinem může být přínosnější pro pacienty s albuminurií.

Laboratorní vyšetření moči

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

Vliv na výsledky testu 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorování kontroly glykemie pomocí testu stanovujícího hladinu 1,5-AG se nedoporučuje, protože hodnoty 1,5-AG jsou při vyhodnocování kontroly glykemie u pacientů užívajících inhibitory SGLT2 nespolehlivé. K monitorování kontroly glykemie se doporučuje používat alternativní metody.

Vitamin B12

Metformin může snižovat hladinu vitamínu B12. Riziko nízké hladiny vitamínu B12 roste se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat hladinu vitamínu B12 v séru. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné monitorování vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a v souladu s aktuálními klinickými doporučenými postupy má být zajištěna vhodná léčba upravující nedostatek vitamínu B12.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Společné podávání opakované dávky empagliflozinu a metforminu nezpůsobuje u zdravých jedinců podstatnou změnu farmakokinetiky ani empagliflozinu, ani metforminu.

S přípravkem Synjardy nebyly provedeny žádné studie interakcí. Následující stanoviska odrážejí informace dostupné k jednotlivým léčivým látkám.

Empagliflozin

Farmakodynamické interakce

Diuretika

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

Inzulin a inzulinová sekretagoga

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

Farmakokinetické interakce

Účinky dalších léčivých přípravků na empagliflozin

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

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

Vliv indukce UGT (např. indukce rifampicinem nebo fenytoinem) na empagliflozin nebyl studován. Z důvodu možného snížení účinnosti se souběžná léčba známými induktory enzymů ze skupiny UGT nedoporučuje. Pokud musí být současně podáván induktor enzymu ze skupiny UGT, je vhodné monitorování kontroly glykemie, aby se potvrdilo, že odpověď na přípravek Synjardy je odpovídající.

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

Inhibice transportérů OATP1B1/1B3 společným podáváním s rifampicinem vedla k 75 % zvýšení C_{max} a 35 % zvýšení AUC empagliflozinu. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

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

Studie interakcí naznačují, že farmakokinetika empagliflozinu nebyla ovlivněna společným podáváním s metforminem, glimepiridem, pioglitazonem, sitagliptinem, linagliptinem, warfarinem, verapamilem, ramipilem, simvastatinem, torasemidem a hydrochlorothiazidem.

Účinek empagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Empagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit. Po zahájení podávání a po změně dávky empagliflozinu se má koncentrace lithia v séru kontrolovat častěji. Doporučte pacienta k lékaři, který mu lithium předepisuje, aby u něj koncentraci lithia v séru monitoroval.

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

substrátů různých izoform CYP450 a UGT.

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

Empagliflozin v klinicky relevantních plazmatických koncentracích neinhibuje *in vitro* lidské transportéry organických iontů, jako jsou OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, a z toho důvodu se nepovažuje za pravděpodobné, že by docházelo k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů.

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

Metformin

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech lačnění při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrát transportérů OCT1 i OCT2. Současné podávání metforminu s

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snižovat účinnost metforminu,
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvyšovat gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu,
- inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snižovat renální eliminaci metforminu, což může vést ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě,
- inhibitory OCT1 i OCT2 (jako je krizotinib, olaparib) může změnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Doporučuje se proto opatrnost zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, když jsou tyto léky podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvyšovat. Je-li třeba, může být zvážena úprava dávky metforminu, protože inhibitory/induktory OCT mohou měnit účinnost metforminu (viz body 4.2 a 4.4).

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacient musí být informován a je třeba provádět častější kontroly hladiny

glukózy v krvi, a to zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. Pokud je to nutné, je třeba upravit dávku léků působících proti hyperglykémii během léčby takovými léčivými přípravky a po jejich vysazení.

Inzulin a inzulínová sekretagoga

Inzulin a inzulínová sekretagoga, jako jsou deriváty sulfonylurey, mohou zvyšovat riziko hypoglykémie. Pokud je metformin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, může být z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykémie potřeba nižší dávka inzulínu nebo inzulínového sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku nebo empagliflozinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že empagliflozin prochází v pozdních fázích gestace ve velmi malém množství přes placentu, avšak tyto studie nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na časný embryonální vývoj. Studie na zvířatech však prokázaly nežádoucí účinky na postnatální vývoj. Omezené údaje, které jsou k dispozici, naznačují, že použití metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Studie na zvířatech s kombinací empagliflozinu a metforminu nebo s metforminem v monoterapii prokázaly reprodukční toxicitu pouze u vyšších dávek metforminu (viz bod 5.3).

V době, kdy pacientka plánuje těhotenství, a v průběhu těhotenství se doporučuje, aby diabetes nebyl léčen tímto léčivým přípravkem, ale aby k udržování hladiny glukózy v krvi na hodnotách co nejbližší normálu byl použit inzulín tak, aby se snížilo riziko malformací plodu související s abnormálními hladinami glukózy v krvi.

Kojení

Metformin je vylučován do lidského mateřského mléka. Žádné účinky na kojené novorozence/děti léčených matek nebyly pozorovány. K dispozici nejsou žádné údaje o vylučování empagliflozinu do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování empagliflozinu a metforminu do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Tento léčivý přípravek se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

S tímto léčivým přípravkem ani empagliflozinem nebyly provedeny žádné studie účinků na fertilitu u člověka. Studie s empagliflozinem a metforminem na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly hypoglykémie v kombinaci s inzulínem a/nebo derivátem sulfonylurey a gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjem,

bolest břicha a ztráta chuti k jídlu). V klinických hodnoceních s empagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky v porovnání s nežádoucími účinky jednotlivých složek.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 2: Tabulka se seznamem nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií a ze zkušeností po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>		Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu ^{1,2} Infekce močových cest (včetně pyelonefritidy a urosepsy) ^{1,2}		Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna) ^a	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem) ¹	Žízeň ² Snížení hladiny/nedostatek vitamínu B12 ^{3,a}		Diabetická ketoacidóza ^a	Laktátová acidóza ³
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti ³			
<i>Cévní poruchy</i>			Hypovolemie ^{1,2, d}		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální příznaky ^{3,4}	Zácpa			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					Abnormální testy jaterních funkcí ³ Hepatitida ³
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Pruritus (generalizovaný) ^{2,3} Vyrážka	Urtikárie Angioedém		Erytém ³
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Časté močení ^{1,2}	Dysurie ²		Tubulointerstiální nefritida
<i>Vyšetření</i>		Zvýšené sérové lipidy ^{2,b}	Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace ¹ Zvýšený hematokrit ^{2,c}		

¹ Další informace viz body v dalším textu

² Identifikováno jako nežádoucí účinek empagliflozinu v monoterapii

³ Identifikováno jako nežádoucí účinek metforminu v monoterapii

⁴ Gastrointestinální příznaky jako je nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se nejčastěji objevují během zahajování terapie a ve většině případů se upravují spontánně.

^a Viz bod 4.4

^b Průměrné procentuální zvýšení vůči výchozímu stavu bylo 5,0 % pro empagliflozin 10 mg a 5,2 % pro 25 mg v porovnání s 3,7 % pro placebo u celkového cholesterolu, 4,6 % a 2,7 % oproti -0,5 % u HDL cholesterolu, 9,1 % a 8,7 % vůči 7,8 % u LDL cholesterolu a 5,4 % a 10,8 % oproti 12,1 % u triacylglycerolů.

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

^d Sdružené údaje z klinických hodnocení s empagliflozinem u pacientů se srdečním selháním (kde polovina pacientů měla diabetes mellitus II. typu) vykazaly vyšší frekvenci hypovolemie („velmi častou“: 11,4 % u empagliflozinu versus 9,7 % u placebo).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

Četnost výskytu hypoglykemie závisela na vstupní terapii v příslušných studiích a byla podobná u empagliflozinu a placebo jako přídavné léčby k metforminu, jako přídavné léčby k linagliptinu a metforminu, pro kombinaci empagliflozinu s metforminem u dříve neléčených pacientů v porovnání s pacienty léčenými empagliflozinem a metforminem jako samostatnými látkami a jako přídavná léčba ke standardní terapii. Zvýšená frekvence byla zaznamenána, když byl empagliflozin podáván jako přídavná léčba k metforminu a derivátům sulfonylurey (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 % a placebo: 8,4 %) nebo jako přídavná léčba k metforminu a inzulínu (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 % a placebo: 34,7 %).

Významná hypoglykemie (příhody vyžadující léčbu)

Celkový podíl pacientů se závažnými hypoglykemickými nežádoucími příhodami byl nízký (< 1 %) a podobný u empagliflozinu a placebo jako přídavné léčby k metforminu, i pro kombinaci empagliflozinu s metforminem u dříve neléčených pacientů v porovnání s pacienty léčenými empagliflozinem a metforminem jako samostatnými látkami a jako přídavná léčba ke standardní terapii. Závažné hypoglykemické nežádoucí příhody se objevily u 0,5 %, 0 % a 0,5 % pacientů léčených empagliflozinem 10 mg, empagliflozinem 25 mg a placebem při podání s metforminem a inzulínem. V kombinaci s metforminem a derivátem sulfonylurey jako přídavné léčby k linagliptinu a metforminu neměli žádní pacienti závažnou hypoglykemickou nežádoucí příhodu.

Infekce močových cest

Celková frekvence infekcí močových cest hlášených jako nežádoucí příhoda byla vyšší u pacientů léčených metforminem, kterým byl podán empagliflozin 10 mg (8,8 %) v porovnání s empagliflozinem 25 mg (6,6 %) a placebem (7,8 %). Jak u placebo, tak u pacientů léčených empagliflozinem byla infekce močových cest hlášena častěji u pacientů s chronickými nebo opakujícími se infekcemi močových cest. Intenzita infekce močových cest (tedy mírná/středně těžká/těžká) byla podobná placebo. U pacientek ženského pohlaví byly infekce močových cest hlášeny jako nežádoucí příhody častěji u empagliflozinu 10 mg než u placebo, což ale neplatilo pro empagliflozin 25 mg. U pacientů mužského pohlaví byla frekvence infekcí močových cest nízká a podobná ve všech léčebných skupinách.

Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu

Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu byly hlášeny častěji u pacientů léčených metforminem, kterým byl podán empagliflozin 10 mg (4,0 %) nebo empagliflozin 25 mg (3,9 %), než kterým bylo podáno placebo (1,3 %), a byly hlášeny častěji u pacientů ženského pohlaví léčených empagliflozinem než placebem. Rozdíl v četnosti výskytu byl méně zřetelný u pacientů

mužského pohlaví. Infekce genitálu byly mírné až středně těžké intenzity, žádná nebyla těžké intenzity.

Časté močení

Jak lze předpokládat z mechanismu účinku, časté močení (na základě vyhledávání předdefinovaných termínů včetně polakisurie, polyurie a nykturie) bylo pozorováno častěji u pacientů léčených metforminem, kterým byl podán empagliflozin 10 mg (3,0 %) nebo empagliflozin 25 mg (2,9 %), než kterým bylo podáno placebo (1,4 %) jako přídatná léčba k terapii metforminem. Časté močení bylo většinou mírné až středně závažné intenzity. Frekvence hlášení nykturie byla u placeba a empagliflozinu srovnatelná (< 1 %).

Hypovolemie

Celková frekvence hypovolemie (zahrnuje předdefinované termíny snížení krevního tlaku (ambulantní), snížení systolického krevního tlaku, dehydratace, hypotenze, hypovolemie, ortostatická hypotenze a synkopa) byla u pacientů léčených metforminem, kterým byl podán empagliflozin, nízká: 0,6 % u empagliflozinu 10 mg, 0,3 % u empagliflozinu 25 mg a 0,1 % u placeba. Účinek empagliflozinu na vylučování glukózy ledvinami je spojen s osmotickou diurézou, která by mohla ovlivnit stav hydratace u pacientů ve věku 75 let a starších. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly případy hypovolemie nahlášený u jediného pacienta léčeného empagliflozinem 25 mg jako přídatnou léčbou k terapii metforminem.

Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace

Podíl pacientů se zvýšenou hladinou kreatininu v krvi a sníženou glomerulární filtrací byl podobný u empagliflozinu a placeba jako u přídatné léčby k metforminu (zvýšená hladina kreatininu v krvi: empagliflozin 10 mg 0,5 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %; snížená glomerulární filtrace: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

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

Ve studii EMPA-REG OUTCOME docházelo u pacientů léčených empagliflozinem konzistentně k počátečnímu poklesu hodnoty eGFR (průměr: 3 ml/min/1,73 m²). Následně v průběhu pokračování léčby pak zůstávala hodnota eGFR zachována. Po přerušení léčby se průměrná eGFR vrátila k výchozí hodnotě, což naznačuje, že v těchto změnách funkce ledvin mohou hrát určitou roli akutní hemodynamické změny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Empagliflozin

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

Metformin

U dávek metforminu až 85 g nebyla zaznamenána hypoglykemie, avšak laktátová acidóza se za takových podmínek objevila. Výrazné předávkování metforminem nebo souběh rizikových faktorů může vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je medicínsky závažným stavem a je třeba ji léčit v nemocnici (viz body 4.4 a 4.5).

Terapie

V případě předávkování je třeba zahájit léčbu odpovídající klinickému stavu pacienta. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza. Odstranění empagliflozinu pomocí hemodialýzy nebylo zkoumáno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD20

Mechanismus účinku

Přípravek Synjardy kombinuje dva léky působící proti hyperglykémii s doplňujícím se mechanismem účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem II. typu: empagliflozin, inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), a metformin-hydrochlorid, člen třídy biguanidů.

Empagliflozin

Empagliflozin je reverzibilní, vysoce účinný (IC_{50} 1,3 nmol) a selektivní kompetitivní inhibitor SGLT2. Empagliflozin neinhibuje ostatní transportéry glukózy důležité pro přenos glukózy do periferní tkáně a je 5 000násobně selektivnější k SGLT2 než SGLT1, což je hlavní transportér zodpovědný za absorpci glukózy ve střevech. SGLT2 je silně exprimovaný v ledvinách, přičemž exprese v jiných tkáních chybí nebo je velmi nízká. Je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do cirkulace. U pacientů s diabetem II. typu a hyperglykemií je filtrováno a reabsorbováno větší množství glukózy.

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

U pacientů s diabetem II. typu došlo okamžitě po podání první dávky empagliflozinu ke zvýšení vylučování glukózy, které trvalo po celý 24hodinový dávkovací interval. Zvýšení vylučování glukózy ledvinami přetrvávalo na konci 4týdenního léčebného období, přičemž průměrná hodnota byla u empagliflozinu 25 mg 78 g/den. Zvýšené vylučování glukózy do moči vedlo u pacientů s diabetem II. typu k okamžitému snížení plazmatických hladin glukózy.

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

Metformin

Metformin je biguanid s protihyperglykemickými účinky, který snižuje jak bazální, tak postprandiální plazmatickou hladinu glukózy. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nevyvolává hypoglykemii.

Metformin může působit 3 mechanismy:

- snížením produkce glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- ve svalu zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením periferního vychytávání a využití glukózy
- oddálením vstřebávání glukózy ve střevě.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu tím, že působí na glykogensyntázu. Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech typů membránových transportérů glukózy (GLUTs), které jsou dosud známy.

U lidí má metformin nezávisle na působení na glykemii příznivé účinky na metabolismus lipidů. To bylo prokázáno v terapeutických dávkách v kontrolovaných střednědobých a dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Glykemická účinnost a kardiovaskulární parametry byly hodnoceny v 9 dvojitě zaslepených placebem nebo aktivní látkou kontrolovaných klinických studiích o délce alespoň 24 týdnů u celkem 10 366 pacientů s diabetem II. typu, přičemž 2 950 pacientům byl podáván empagliflozin 10 mg a 3 701 pacientům empagliflozin 25 mg jako přídatná léčba k terapii metforminem. Z tohoto počtu bylo 266 pacientů léčeno empagliflozinem 10 mg a 264 pacientů empagliflozinem 25 mg jako přídatnou léčbou k terapii metforminem s inzulinem.

Léčba empagliflozinem v kombinaci s metforminem podávaným s jinými antidiabetiky (pioglitazon, derivát sulfonylurey, inhibitory DPP-4 a inzulin) nebo bez nich vedla ke klinicky významnému zlepšení HbA1c, plazmatické hladiny glukózy na lačno (FPG), tělesné hmotnosti a systolického a diastolického krevního tlaku. Po podání empagliflozinu v dávce 25 mg došlo u vyššího podílu pacientů k dosažení cílových hodnot HbA1c pod 7 % a u nižšího počtu pacientů bylo nutné použít záchrannou terapii glykemie než po podání empagliflozinu v dávce 10 mg a placebo. U pacientů ve věku 75 let a starších byla při léčbě empagliflozinem zjištěna numericky nižší snížení HbA1c. Vyšší

výchozí HbA1c byl spojen s výraznějším poklesem HbA1c. Empagliflozin jako přídavná léčba ke standardní terapii navíc snižoval kardiovaskulární mortalitu u pacientů s diabetem II. typu s kardiovaskulárním onemocněním.

Empagliflozin jako přídavná terapie k metforminu, derivátu sulfonylurey a pioglitazonu

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

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

Tabulka 3: Výsledky účinnosti z 24týdenních placebem kontrolovaných studií

Přídavná léčba k terapii metforminem^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,90	7,94	7,86
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pacienti (%) dosahující HbA1c < 7 % při výchozím HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnoty (průměr)	79,73	81,59	82,21
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
TKs (mmHg)²			
Výchozí hodnoty (průměr)	128,6	129,6	130,0
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Rozdíl oproti placebu ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Přídavná léčba k terapii metforminem a derivátem sulfonylurey^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,15	8,07	8,10
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202

Pacienti (%) dosahující HbA1c < 7 % při výchozím HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnoty (průměr)	76,23	77,08	77,50
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
TKs (mmHg)²			
Výchozí hodnoty (průměr)	128,8	128,7	129,3
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Rozdíl oproti placebo ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Přídavná léčba k terapii pioglitazonem + metforminem^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,15	8,07	8,10
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Pacienti (%) dosahující HbA1c < 7 % při výchozím HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnoty (průměr)	79,45	79,44	80,98
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,40	-1,74	-1,59
Rozdíl oproti placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
TKs (mmHg)^{2, 3}			
Výchozí hodnoty (průměr)	125,5	126,3	126,3
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,8	-3,5	-3,3
Rozdíl oproti placebo ¹ (95 % CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

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

^b Analýza podskupiny pacientů, kteří navíc užívali metformin (FAS, LOCF)

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

³ LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

* hodnota $p < 0,0001$

** hodnota $p < 0,01$

Empagliflozin v kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů

Ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti empagliflozinu u dříve neléčených pacientů byla provedena studie s faktoriálním uspořádáním v délce 24 týdnů. Léčba empagliflozinem v kombinaci s metforminem (5 mg a 500 mg; 5 mg a 1 000 mg; 12,5 mg a 500 mg a 12,5 mg a 1 000 mg podávaných dvakrát denně) poskytla statisticky významná zlepšení HbA1c (tabulka 4) a vedla k výraznějším snížením FPG (v porovnání s jednotlivými látkami) a tělesné hmotnosti (v porovnání s metforminem).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve 24. týdnu srovnávající empagliflozin v kombinaci s metforminem s jednotlivými látkami^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^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 (%)								
Výchozí hodnoty (průměr)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Srovnání s empa (95 % CI) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Srovnání s met (95 % CI) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

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

^b V případě kombinace s metforminem byl podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

^c Podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

* $p \leq 0,0062$ pro HbA1c

Empagliflozin u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a linagliptinem

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

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

Přídavná léčba k metforminu a linagliptinu 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,96	7,97	7,97
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,14	-0,65	-0,56
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Pacienti (%) dosahující HbA1c <7 % při výchozím HbA1c ≥7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Tělesná hmotnost (kg)³			
Výchozí hodnoty (průměr)	82,3	88,4	84,4
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Výchozí hodnoty (průměr)	130,1	130,4	131,0
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdíl oproti placebu (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Nehodnoceno z hlediska statistické významnosti, není součástí sekvenčního testování pro sekundární cílové parametry

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

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

⁵ Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem dostávali placebo plus linagliptin 5 mg s příslušnou dávkou metforminu

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

* Hodnota $p < 0,0001$

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

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

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

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

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

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

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

^b Až 4 mg glimepiridu

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

³ LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

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

** hodnota $p < 0,0001$

Přídavná léčba k terapii inzulinem

Empagliflozin jako přídavná léčba k opakovaným denním dávkám inzulinu

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

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

Tabulka 7: Výsledky účinnosti v 18. a 52. týdnu v placebem kontrolované studii empagliflozinu jako přídatné léčby k opakovanému podávání inzulínu se současnou terapií metforminem

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) v 18. týdnu^a			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,29	8,42	8,29
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) v 52. týdnu^b			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,26	8,43	8,38
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Pacienti (%) dosahující HbA1c < 7 % při výchozím HbA1c ≥ 7 % v 52. týdnu^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Dávka inzulínu (IU/den) v 52. týdnu^{b, 3}			
Výchozí hodnoty (průměr)	91,01	91,77	90,22
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	12,84	0,22	-2,25
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Tělesná hmotnost (kg) v 52. týdnu^b			
Výchozí hodnoty (průměr)	97,78	98,86	94,93
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	0,42	-2,47	-1,94
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^aAnalýza podskupiny pacientů, kteří navíc užívali metformin (FAS, LOCF)

^bAnalýza podskupiny pacientů, kteří navíc užívali metformin (PPS-Completers, LOCF)

¹ Průměr upravený podle výchozí hodnoty

² Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

³ Týden 19-40: dávka inzulínu přizpůsobena dle principu treat-to-target, aby bylo dosaženo předdefinovaných cílových hladin glukózy (preprandiální < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandiální < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* hodnota $p \leq 0,0005$

** hodnota $p < 0,005$

Empagliflozin jako přídatná léčba k léčbě bazálním inzulinem

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu jako přídatné léčby k terapii bazálním inzulinem se současnou terapií metforminem byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 78 týdnů. Během úvodních 18 týdnů byla podávána neměnná dávka inzulinu, která byla ale přizpůsobena tak, aby během následujících 60 týdnů bylo dosaženo FPG < 110 mg/dl.

V 18. týdnu vedlo podávání empagliflozinu ke statisticky významnému zlepšení HbA1c. V porovnání s placebem dosáhlo více pacientů léčených empagliflozinem a s výchozím HbA1c $\geq 7,0$ % cílového HbA1c < 7 % (Tabulka 8).

V 78. týdnu přetrvával účinek empagliflozinu na pokles HbA1c a nižší dávky inzulinu. Léčba empagliflozinem navíc vedla ke snížení FPG, tělesné hmotnosti a krevního tlaku.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti v 18. a 78. týdnu v placebem kontrolované studii empagliflozinu jako přídatné léčby k bazálnímu inzulinu s metforminem^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) v 18. týdnu			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,02	8,21	8,35
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) v 78. týdnu			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,03	8,24	8,29
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Dávka bazálního inzulinu (IU/den) v 78. týdnu			
Výchozí hodnoty (průměr)	49,61	47,25	49,37
Změna oproti výchozím hodnotám ¹	4,14	-2,07	-0,28
Rozdíl oproti placebu ¹ (97,5 % CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

^a Analýza podskupiny celého analyzovaného souboru (FAS) pacientů navíc léčených metforminem - pacienti, kteří dokončili sledování, za použití metody extrapolace posledních získaných údajů (LOCF) před použitím záchranné terapie glykemie.

¹ průměr upravený podle výchozí hodnoty

* hodnota $p < 0,0001$

** hodnota $p \leq 0,025$

Empagliflozin a linagliptin jako přídatná terapie k metforminu

Ve dvojitě zaslepené studii s pacienty s nedostatečnou kontrolou glykemie, 24týdenní léčba oběma dávkami empagliflozinu s linagliptinem jako přídatnou léčbou k terapii metforminem poskytla statisticky významné ($p < 0,0001$) snížení HbA1c (změna oproti výchozímu stavu -1,08 % u empagliflozinu 10 mg s linagliptinem 5 mg, -1,19 % u empagliflozinu 25 mg s linagliptinem 5 mg, -0,70 % u linagliptinu 5 mg). V porovnání s linagliptinem 5 mg poskytly obě dávky empagliflozinu s linagliptinem 5 mg statisticky významné snížení FPG a krevního tlaku. Obě dávky poskytly obdobné statisticky významné snížení tělesné hmotnosti vyjádřené změnou v kg a procentuální změnou. V porovnání s linagliptinem 5 mg dosáhlo více pacientů s výchozím

HbA1c \geq 7,0 % a léčených empagliflozinem s linagliptinem cílového HbA1c $<$ 7 %. Klinicky významné snížení HbA1c bylo udržováno po dobu 52 týdnů.

Empagliflozin dvakrát denně oproti jednou denně jako přídavná léčba k terapii metforminem

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu dvakrát denně v porovnání s dávkováním jednou denně (denní dávka 10 mg a 25 mg) a podávaného jako přídavná léčba u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie na monoterapii metforminem byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 16 týdnů. Všechny léčebné režimy s empagliflozinem vedly po 16 týdnech léčby ke statisticky významnému snížení HbA1c oproti výchozímu stavu (celkový průměr 7,8 %) v porovnání s placebem. Empagliflozin v dávce dvakrát denně přidaný k metforminu vedl ke srovnatelnému snížení HbA1c jako režimy s dávkováním jednou denně, s léčebným rozdílem ve snížení HbA1c od výchozího stavu do 16. týdne -0,02 % (95 % CI -0,16, 0,13) u empagliflozinu 5 mg dvakrát denně oproti 10 mg jednou denně a -0,11 % (95 % CI -0,26, 0,03) u empagliflozinu 12,5 mg dvakrát denně oproti 25 mg jednou denně.

Kardiovaskulární parametry

Dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie EMPA-REG OUTCOME porovnávala sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg s placebem jakožto přídavné léčby ke standardní terapii u pacientů s diabetem II. typu a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním. Celkem bylo léčeno 7 020 pacientů (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo 2 333), kteří byli sledováni po dobu 3,1 roku (medián). Průměrný věk byl 63 let, průměrný HbA1c byl 8,1 % a 71,5 % byli muži. Při zařazení do studie bylo 74 % pacientů léčeno metforminem, 48 % inzulinem a 43 % deriváty sulfonylurey. Přibližně polovina pacientů (52,2 %) měla eGFR 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m² a 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m².

Ve 12. týdnu bylo pozorováno upravené průměrné (SE) zlepšení HbA1c při porovnání s výchozím stavem 0,11 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,65 % (0,02) a 0,71 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 a 25 mg. Po prvních 12 týdnech se kontrola glykemie optimalizovala nezávisle na hodnocené léčbě. Proto se účinek zeslabil v 94. týdnu s upraveným průměrným (SE) zlepšením HbA1c 0,08 % (0,02) ve skupině s placebem, 0,50 % (0,02) a 0,55 % (0,02) ve skupinách s empagliflozinem 10 mg a 25 mg.

Byla prokázána superiorita empagliflozinu oproti placebo z hlediska prevence primárního kombinovaného cílového parametru, což bylo kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda. Tento léčebný účinek byl dán významným snížením kardiovaskulárního úmrtí, přičemž změny nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody nebyly významně ovlivněny. Snížení kardiovaskulárního úmrtí bylo srovnatelné u empagliflozinu 10 mg a 25 mg (obrázek 1) a bylo potvrzeno zlepšeným celkovým přežitím (Tabulka 9). Účinek empagliflozinu na primární kombinovaný cílový parametr KV úmrtí, nefatálního IM či nefatální cévní mozkové příhody byl ve studii EMPA-REG OUTCOME do značné míry nezávislý na kontrole glykemie či na renální funkci (eGFR) a celkově konzistentní napříč kategoriemi eGFR směrem dolů až k hodnotě eGFR 30 ml/min/1,73 m².

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

Tabulka 9: Léčebný účinek u primárního složeného cílového parametru, jeho složky a mortalita^a

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

KV = kardiovaskulární, IM = infarkt myokardu

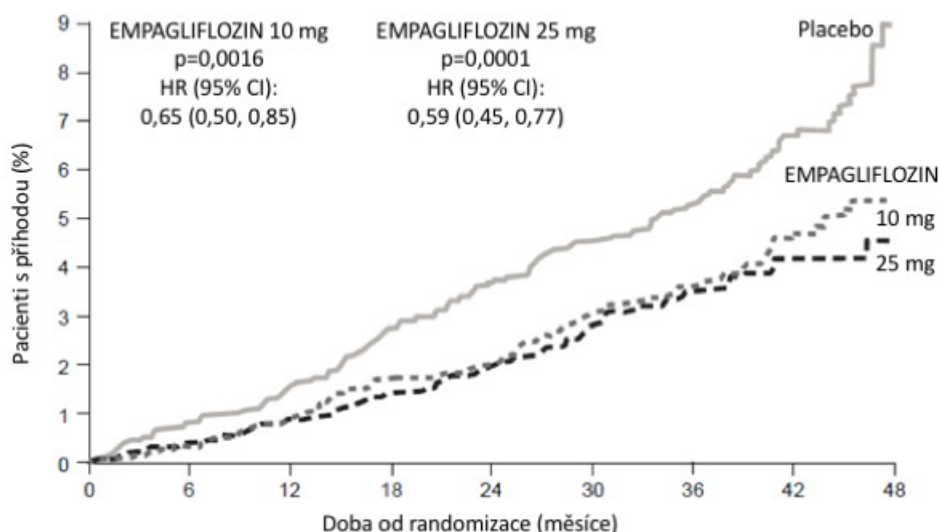
^a Léčený soubor (TS), tj. pacienti, kterým byla podána nejméně jedna dávka hodnoceného přípravku

^b Sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg

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

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

Individuální dávky empagliflozinu vůči placebu



Počet v ohrožení	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci

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

Nefropatie

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

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

Hladiny glukózy 2 hodiny postprandiálně

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

Pacienti s výchozím HbA1c ≥ 9 %

V předem definované analýze pacientů s výchozím HbA1c $\geq 9,0$ % vedla léčba empagliflozinem 10 mg a 25 mg jako přídavnou léčbou k metforminu ke statisticky významnému poklesu HbA1c ve 24. týdnu (upravená průměrná změna oproti výchozí hodnotě -1,49 % u empagliflozinu 25 mg, -1,40 % u empagliflozinu 10 mg a -0,44 % u placeba).

Tělesná hmotnost

V předem definované souhrnné analýze 4 placebem kontrolovaných studií vedla léčba empagliflozinem (68 % všech pacientů užívalo také metformin) k úbytku tělesné hmotnosti v porovnání s placebem ve 24. týdnu (-2,04 kg u empagliflozinu 10 mg, -2,26 kg u empagliflozinu 25 mg a -0,24 kg u placeba), který přetrvával až do 52. týdne (-1,96 kg u empagliflozinu 10 mg, -2,25 kg u empagliflozinu 25 mg a -0,16 kg u placeba).

Krevní tlak

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 12 týdnů u pacientů s diabetem II. typu a vysokým krevním tlakem, užívajících jiné antidiabetikum a až 2 antihypertenziva. Léčba empagliflozinem podávaným jednou denně vedla ke statisticky významnému zlepšení HbA1c a 24hodinového průměrného systolického a diastolického krevního tlaku stanoveného ambulantním monitorováním krevního tlaku (Tabulka 10). Léčba empagliflozinem vedla ke snížení TKs a TKd vsedě.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve 12. týdnu placebem kontrolované studie s empagliflozinem u pacientů s diabetem II. typu a nedostatečně kontrolovaným krevním tlakem^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
n	271	276	276
HbA1c (%) ve 12. týdnu¹			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,90	7,87	7,92
Změna oproti výchozím hodnotám ²	0,03	-0,59	-0,62
Rozdíl oproti placebu ¹ (95 % CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24hodinový TKs ve 12. týdnu³			
Výchozí hodnoty (průměr)	131,72	131,34	131,18
Změna oproti výchozím hodnotám ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Rozdíl oproti placebu ⁴ (95 % CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24hodinový TKd ve 12. týdnu³			
Výchozí hodnoty (průměr)	75,16	75,13	74,64
Změna oproti výchozím hodnotám ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Rozdíl oproti placebu ⁵ (95 % CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Analýza celého souboru (FAS)

¹ LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie byly cenzurovány

² Průměr upravený dle výchozího HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

³ LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie nebo po změně antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

⁴ Průměr upravený dle výchozího TKs, výchozího HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

⁵ Průměr upravený dle výchozího TKd, výchozího HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

* hodnota $p < 0,0001$

** hodnota $p < 0,001$

V předem definované souhrnné analýze 4 placebem kontrolovaných studií vedla léčba empagliflozinem (68 % všech pacientů užívalo také metformin) ke snížení systolického krevního tlaku (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) v porovnání s placebem (-0,5 mmHg) a diastolického krevního tlaku (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) v porovnání s placebem (-0,5 mmHg) ve 24. týdnu, které přetrvávalo až do 52. týdne.

Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukózy v krvi u diabetu II. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání diety samotné prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině s metforminem (29,8 příhod/1 000 pacientoroků) oproti dietě samotné (43,3 příhod/1 000 pacientoroků), $p = 0,0023$ a oproti skupině shrnující pacienty na derivátu sulfonylurey nebo monoterapii inzulinem (40,1 příhod/1 000 pacientoroků), $p = 0,0034$,

- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1 000 pacientoroků, dieta samotná 12,7 příhod/1 000 pacientoroků, $p=0,017$,
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 pacientoroků oproti dietě samotné 20,6 příhod/1 000 pacientoroků ($p=0,011$) a oproti skupině shrnující pacienty na derivátu sulfonylurey nebo monoterapii inzulinem 18,9 příhod/1 000 pacientoroků ($p=0,021$),
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacientoroků, dieta samotná 18 příhod/1 000 pacientoroků ($p=0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Synjardy u všech podskupin pediatrické populace s diabetem II. typu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Synjardy

Výsledky studií bioekvivalence u zdravých jedinců prokázaly, že přípravek Synjardy (empagliflozin/metformin-hydrochlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1 000 mg tablety fixní kombinace je bioekvivalentní společnému podávání odpovídajících dávek empagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Podání empagliflozinu/metforminu 12,5 mg/1 000 mg ve stavu sytosti vedlo k 9 % zmenšení AUC a 28 % snížení C_{max} empagliflozinu v porovnání se stavem na lačno. AUC metforminu se zmenšila o 12 % a C_{max} se snížila o 26 % v porovnání se stavem na lačno. Zjištěný vliv stravy na farmakokinetiku empagliflozinu a metforminu není považován za klinicky významný. Avšak, vzhledem k tomu, že se doporučuje podávat metformin s jídlem, doporučuje se i u přípravku Synjardy podávání s jídlem.

Následující stanoviska odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Synjardy.

Empagliflozin

Absorpce

Farmakokinetika empagliflozinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem II. typu. Po perorálním podání byl empagliflozin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo v mediánu t_{max} 1,5 hodiny po podání. Plazmatické koncentrace následně klesaly ve dvou fázích, rychlé distribuční fázi a relativně pomalé terminální fázi. Průměrná plazmatická AUC v ustáleném stavu a C_{max} byly při podávání empagliflozinu 10 mg jednou denně 1 870 nmol.h/l, respektive 259 nmol/l a při podávání empagliflozinu 25 mg jednou denně 4 740 nmol.h/l, respektive 687 nmol/l. Systémová expozice empagliflozinu se zvyšovala v závislosti na dávce. Farmakokinetické parametry empagliflozinu po jednorázové dávce a v ustáleném stavu byly podobné, což naznačuje lineární farmakokinetiku v čase. Mezi zdravými dobrovolníky a pacienty s diabetem II. typu nebyly ve farmakokinetice empagliflozinu žádné klinicky významné rozdíly.

Farmakokinetika empagliflozinu 5 mg dvakrát denně a empagliflozinu 10 mg jednou denně byla porovnána u zdravých jedinců. Celková expozice (AUC_{ss}) empagliflozinu během 24 hodin při podání empagliflozinu 5 mg dvakrát denně byla podobná jako u empagliflozinu 10 mg podaného jednou denně. Jak lze očekávat, podání empagliflozinu 5 mg dvakrát denně vedlo v porovnání

s empagliflozinem 10 mg jednou denně k nižšímu C_{\max} a vyšším minimálním koncentracím empagliflozinu v plazmě (C_{\min}).

Podávání empagliflozinu 25 mg po požití stravy s vysokým obsahem tuku a kalorií vedlo k mírnému snížení expozice; AUC se zmenšila o přibližně 16 % a C_{\max} o přibližně 37 % v porovnání se stavem na lačno. Zjištěný vliv stravy na farmakokinetiku empagliflozinu nebyl považován za klinicky významný a empagliflozin lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Podobné výsledky byly získány, když byly tablety fixní kombinace Synjardy (empagliflozin/metformin) podány s dietou s vysokým obsahem tuků a kalorií.

Distribuce

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

Biotransformace

V lidské plazmě nebyly zjištěny žádné významné metabolity empagliflozinu, definované jako nejméně 10 % celkového materiálu pocházejícího z léčivého přípravku, přičemž v největším množství se vyskytovaly tři glukuronidové konjugáty (2-, 3- a 6-O glukuronid). Údaje získané *in vitro* naznačují, že primární cestou metabolismu empagliflozinu u lidí je glukuronidace uridin-5-difosfát glukuronosyltransferázami UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 a UGT1A9.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý terminální poločas eliminace empagliflozinu odhadnut na 12,4 hodin a zdánlivá clearance po perorálním podání na 10,6 l/hodinu. Variabilita mezi subjekty a reziduální variabilita clearance empagliflozinu po perorálním podání byla 39,1 %, respektive 35,8 %. Při dávkování jednou denně bylo ustáleného stavu plazmatických koncentrací empagliflozinu dosaženo pěti dávkami. V souladu s poločasem byla v ustáleném stavu zjištěna až 22 % akumulace, s ohledem na AUC. Po perorálním podání roztoku [^{14}C]-empagliflozinu zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 96 % lékové radioaktivity vyloučeno stolicí (41 %) nebo močí (54 %). Většina lékové radioaktivity ve stolici byla nezměněná mateřská léčivá látka a přibližně polovina lékové radioaktivity vyloučené močí byla nezměněná mateřská léčivá látka.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 - < 90 ml/min) a pacientů se selháváním ledvin/v terminální fázi renálního selhání (end-stage renal disease, ESRD) se AUC empagliflozinu zvětšila o přibližně 18 %, 20 %, 66 %, respektive 48 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Maximální plazmatické hladiny empagliflozinu u pacientů se středně těžkou poruchou ledvin a selháváním ledvin/ESRD a pacientů s normální funkcí ledvin byly podobné. Maximální plazmatické hladiny empagliflozinu byly u pacientů s lehkou a těžkou poruchou ledvin o přibližně 20 % vyšší než u subjektů s normální funkcí ledvin. Populační analýza farmakokinetiky prokázala, že při snížené clearance kreatininu došlo ke snížení zdánlivé clearance empagliflozinu po perorálním podání, což vedlo ke zvýšení expozice léčivé látky.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater dle klasifikace podle Childa-Pugha se AUC empagliflozinu zvětšila o přibližně 23 %, 47 %, respektive 75 % a C_{\max} o přibližně 4 %, 23 %, respektive 48 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Index tělesné hmotnosti

Podle populační farmakokinetické analýzy neměl index tělesné hmotnosti žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu. Z této analýzy vyplynulo, že AUC byla u subjektů s BMI 30, 35, respektive 45 kg/m² o 5,82 %, 10,4 %, respektive 17,3 % nižší než u subjektů s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m².

Pohlaví

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

Rasa

Podle analýzy populační farmakokinetiky byla AUC pacientů asijské rasy s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m² o 13,5 % vyšší než u pacientů ostatních ras s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m².

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

Metformin

Absorpce

Po perorální dávce metforminu je t_{\max} dosaženo během 2,5 hodin. Absolutní biologická dostupnost tablety s 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu je u zdravých jedinců přibližně 50-60 %. Neabsorbovaná frakce získaná ze stolice po podání perorální dávky činila 20-30 %. Po perorálním podání je absorpce metforminu saturovatelná a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. Při doporučených dávkách a dávkovacích schématech metforminu je ustálených plazmatických koncentrací dosaženo do 24 až 48 hodin, přičemž tyto obecně dosahují méně než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální plazmatické koncentrace metforminu (C_{\max}) ani při maximálních dávkách 5 mikrogramů/ml.

Jídlo snižuje rozsah a mírně prodlužuje absorpci metforminu. Po podání dávky 850 mg metformin-hydrochloridu byla zjištěna o 40 % nižší vrcholová plazmatická koncentrace, 25 % zmenšení AUC a 35minutové prodloužení doby do maximální plazmatické koncentrace. Klinický význam těchto poklesů není znám.

Distribuce

Vazba na proteiny plazmy je zanedbatelná. Metformin vstupuje do erytrocytů. Maximum v krvi je nižší než maximum v plazmě a nastává v přibližně stejnou dobu. Červené krvinky nejspíše představují sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohyboval mezi 63-276 l.

Biotransformace

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což naznačuje, že metformin je eliminován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Při snížené funkci ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke snížení clearance kreatininu, takže je prodloužen eliminační poločas, což vede ke zvýšení hladin metforminu v plazmě.

Zvláštní populace

Pediatriká populace

Studie s jednorázovými dávkami: po jednorázových dávkách metformin-hydrochloridu 500 mg byl u pediatrických pacientů zjištěn podobný farmakokinetický profil jako u zdravých dospělých.

Studie s opakovanými dávkami: Po podání opakovaných dávek 500 mg dvakrát denně pediatrickým pacientům po dobu 7 dnů byla vrcholová plazmatická koncentrace (C_{max}) a systémová expozice (AUC_{0-t}) přibližně o 33 %, respektive 40 %, nižší než u dospělých diabetických pacientů, kterým byly podány opakované dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Vzhledem k tomu, že se dávka titruje individuálně dle kontroly glykemie, má toto zjištění malý klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Empagliflozin a metformin

S kombinací empagliflozinu a metforminu byly provedeny obecné studie toxicity na potkanech v délce až 13 týdnů, ve kterých nebyl zjištěn žádný další cílový orgán v porovnání s empagliflozinem a metforminem podávanými samostatně. Některé odpovědi, jako jsou účinky na fyziologii ledvin a elektrolytovou a acidobazickou rovnováhu, byly kombinovanou léčbou zvýšeny. Za nežádoucí však byla považována pouze hypochloremie při expozicích přibližně 9násobně, respektive 3násobně vyšších než je klinická AUC expozice při maximální doporučené dávce empagliflozinu a metforminu.

Studie embryofetálního vývoje u březích samic potkanů nenaznačila teratogenní účinky, které by souvisely se společným podáváním empagliflozinu a metforminu v expozicích přibližně 14násobně vyšších než AUC expozice empagliflozinu při nejvyšší dávce a 4násobně vyšších než klinická AUC expozice metforminu při dávce 2000 mg.

Empagliflozin

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

V dlouhodobých studiích toxicity na hlodavcích a psech byly zjištěny příznaky toxicity při expozicích vyšších nebo rovnajících se 10násobku klinické dávky empagliflozinu. Toxicita většinou odpovídala sekundární farmakologii spojené se ztrátou glukózy v moči a nerovnováhou elektrolytů a zahrnovala pokles tělesné hmotnosti a tělesného tuku, zvýšení příjmu potravy, průjem, dehydrataci, pokles sérových hladin glukózy a zvýšení ostatních sérových parametrů jako odpověď na zvýšený metabolismus proteinů a glukoneogenezi, změny močení, jako jsou polyurie a glukosurie, a mikroskopické změny včetně mineralizace ledvin a některých měkkých a cévních tkání. K mikroskopickým důkazům účinků nadměrné farmakologie na ledviny zjištěným u některých druhů patřila také dilatace tubulů a tubulární a pánvičková mineralizace při dávce přibližně 4násobně vyšší než je klinická AUC expozice po dávce 25 mg empagliflozinu.

Empagliflozin není genotoxický.

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

Empagliflozin nezvyšoval výskyt nádorů u samic myši v dávkách až 1 000 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 62násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. U samců myši vyvolával empagliflozin nádory ledvin v dávce 1 000 mg/kg/den, avšak ne v dávce 300 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 11násobku maximální klinické expozice empagliflozinu. Mechanismus účinku související s těmito nádory závisí na přirozené predispozici myších samců k onemocněním ledvin a metabolické dráze, která se nevyskytuje u člověka. Nádory ledvin u myších samců nejsou považovány za významné pro člověka.

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

Ve studiích pre- a postnatální toxicity u potkanů bylo zjištěno zpomalené přibývání na váze mlád'at při mateřských expozicích přibližně 4násobně vyšších než maximální klinická expozice empagliflozinu. Při systémových expozicích ekvivalentních maximální klinické expozici empagliflozinu nebyl žádný takový účinek zjištěn. Význam tohoto zjištění pro člověka není jasný.

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

Metformin

Předklinické údaje pro metformin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity ani hodnocení kancerogenního potenciálu či reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Při dávkách 500 mg metforminu/kg/den podávaných potkanům Wistar Hannover, což představuje 7násobek maximální doporučené dávky u člověka (MRHD), byla zjištěna teratogenita metforminu, která se projevila především jako nárůst počtu kosterních malformací.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety a Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jádro tablety

Kukuřičný škrob
Kopovidon K 28

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety a Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jádro tablety

Kukuřičný škrob
Kopovidon K 28
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované jednodávkové PVC/PVDC/Al blistry.
Balení o velikosti 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta a vícenásobná balení obsahující 120 (2 balení 60 x 1), 180 (2 balení 90 x 1) a 200 (2 balení 100 x 1) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety

EU/1/15/1003/001
EU/1/15/1003/002
EU/1/15/1003/003
EU/1/15/1003/004
EU/1/15/1003/005
EU/1/15/1003/037
EU/1/15/1003/006
EU/1/15/1003/007
EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012
EU/1/15/1003/013
EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety

EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/039
EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. května 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 1. dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2023

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