

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane
Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 5 mg empagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Żółtawobiała, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S5” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „850” na drugiej (długość tabletki: 19,2 mm, szerokość: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Brązowawożółta, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S5” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „1000” na drugiej (długość tabletki: 21,1 mm, szerokość: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Różowawobiała, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S12” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „850” na drugiej (długość tabletki: 19,2 mm, szerokość: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Ciembrazowofioletowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „S12” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „1000” na drugiej (długość tabletki: 21,1 mm, szerokość: 9,7 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Synjardy jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorujących na cukrzycę typu 2, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych:

- u pacjentów, u których maksymalna tolerowana dawka metforminy w monoterapii nie wystarcza do kontroli glikemii
- w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi u pacjentów, u których dotychczasowe stosowanie metforminy w skojarzeniu z tymi produktami nie wystarcza do kontroli glikemii
- u pacjentów, u których już stosowane jest leczenie skojarzone empagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach.

Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min)

Zalecana dawka to jedna tabletki dwa razy na dobę. Dawkę należy indywidualnie dostosować na podstawie bieżącego sposobu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji, stosując zalecaną dawkę dobową wynoszącą 10 mg lub 25 mg empagliflozyny, nie przekraczając jednocześnie zalecanej maksymalnej dawki dobowej metforminy.

W przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi) nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii

U pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi nie zapewnia wystarczającej kontroli, zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Synjardy powinna zapewniać dawkę empagliflozyny 5 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 10 mg) oraz dawkę metforminy podobną do dawki już przyjmowanej. U pacjentów tolerujących całkowitą dawkę dobową empagliflozyny wynoszącą 10 mg i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę empagliflozyny można zwiększyć do 25 mg na dobę.

Podczas stosowania produktu leczniczego Synjardy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i (lub) z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika i (lub) insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z oddzielnych tabletek empagliflozyny i metforminy

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek empagliflozyny (całkowita dawka dobową 10 mg lub 25 mg) i metforminy na produkt leczniczy Synjardy powinni otrzymywać taką samą dawkę dobową empagliflozyny i metforminy, jak dawka już przyjmowana lub możliwie najbliższą, odpowiednią pod względem terapeutycznym, dawkę metforminy.

W odniesieniu do różnych dawek metforminy, produkt leczniczy Synjardy jest dostępny w dawkach 5 mg empagliflozyny plus 850 mg chlorowodorku metforminy, 5 mg empagliflozyny plus 1000 mg chlorowodorku metforminy, 12,5 mg empagliflozyny plus 850 mg chlorowodorku metforminy oraz 12,5 mg empagliflozyny plus 1000 mg chlorowodorku metforminy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Jeśli nie ma postaci produktu Synjardy o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 1: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

GFR ml/min	Metformina	Empagliflozyna
60–89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.
45–59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie należy rozpoczynać podawania empagliflozyny. Dawkę należy dostosować lub utrzymywać maksymalną dawkę dobową 10 mg.
30–44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Empagliflozyna nie jest zalecana.
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Empagliflozyna nie jest zalecana.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmniejszenia skuteczności empagliflozyny w odniesieniu do glikemii, ze względu na jej mechanizm działania. Produkt leczniczy Synjardy należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku częściej występuje zaburzenie czynności nerek. Konieczne jest monitorowanie czynności nerek w celu zapobiegania kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8). Z uwagi na ograniczone doświadczenie w stosowaniu empagliflozyny u pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Synjardy u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Synjardy należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłków w celu zmniejszenia działań niepożądanych metforminy na żołądek i jelita. Wszyscy pacjenci powinni w dalszym ciągu przestrzegać diety z odpowiednim rozkładem spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni w dalszym ciągu przestrzegać diety z ograniczeniem spożycia energii.

W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki w tym samym czasie. W takim przypadku należy opuścić pominiętą dawkę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany, które potencjalnie mogą zmieniać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące wywoływać niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie choroby przewlekłej) takie jak: niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, świeży zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenie czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy; zalecane jest też zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku kwasicy mleczanowej.

Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują obniżenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Czynność nerek

Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmniejszenia skuteczności empagliflozyny w odniesieniu do glikemii, ze względu na jej mechanizm działania. Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Synjardy jest przeciwwskazane u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy je tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i upośledzenia czynności nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca produkt Synjardy można stosować, regularnie monitorując czynność serca i nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Synjardy u pacjentów z ostrą lub niestabilną niewydolnością serca ze względu na zawartość metforminy (patrz punkt 4.3).

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem empagliflozyny a uszkodzeniem wątroby.

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić

nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Synjardy. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Synjardy do czasu wyrównania utraty płynów.

Zakażenia dróg moczowych

W połączonych wynikach badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni, ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była większa u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą niż u pacjentów otrzymujących placebo lub empagliflozynę w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Synjardy i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to "efekt klasy leków". Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 lat i starsi mogą być bardziej zagrożeni zmniejszeniem objętości płynów. W związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na podaż płynów u takich pacjentów w razie jednoczesnego podawania produktów leczniczych mogących spowodować zmniejszenie objętości płynów (np. środki moczopędne, inhibitory ACE). Doświadczenie dotyczące

leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA I-II jest ograniczone i brak jest doświadczeń w stosowaniu empagliflozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV. W badaniu EMPA-REG OUTCOME podano, że 10,1% pacjentów miało niewydolność serca w punkcie początkowym. Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród tych pacjentów było takie same, jak w ogólnej populacji badania.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Synjardy, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wielu dawek empagliflozyny i metforminy nie zmienia znacząco u osób zdrowych farmakokinetyki empagliflozyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Synjardy. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają informacje dostępne w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych.

Empagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Ponieważ produkt leczniczy Synjardy zawiera empagliflozynę, może zwiększyć moczopędne działanie diuretyków tiazydowych i pętlowych oraz zwiększyć ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub substancji pobudzającej wydzielanie insuliny w razie stosowania w skojarzeniu z empagliflozyną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę

Dane z badań *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzężanie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozyna jest substratem ludzkich transporterów wychwyty nerkowego OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie OAT1 ani OCT2. Empagliflozyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka sutka (BCRP).

Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{max}) i zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Nie badano wpływu indukcji UGT na empagliflozynę. Należy unikać jednoczesnego podawania produktów o znanym działaniu indukującym enzymy UGT z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności.

Badanie interakcji z gemfibrozylem, inhibitorem transporterów OAT3 i OATP1B1/1B3 w warunkach *in vitro* wykazało zwiększenie C_{max} empagliflozyny o 15%, a AUC o 59% po jednoczesnym podaniu. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Zahamowanie transporterów OATP1B1/1B3 przez jednoczesne podawanie ryfampicyny spowodowało zwiększenie C_{max} empagliflozyny o 75%, a AUC o 35%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Ekspozycja na empagliflozynę była podobna w przypadku jednoczesnego podawania z werapamilem, inhibitorem P-gp, i bez werapamilu, co wskazuje, że hamowanie P-gp nie ma klinicznie znaczącego wpływu na empagliflozynę.

Badania interakcji sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, symwastatyny, torasemidu ani hydrochlorotiazynu.

Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 i UGT pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Empagliflozyna w dawkach leczniczych nie hamuje P-gp. Na podstawie badań *in vivo* uważa się za bardzo mało prawdopodobne, by empagliflozyna powodowała interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami P-gp. Jednoczesne podawanie digoksyny, substratu P-gp, z empagliflozyną spowodowało zwiększenie AUC o 6% i zwiększenie C_{max} digoksyny o 14%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Empagliflozyna nie hamuje ludzkich transporterów wychwytu nerkowego, takich jak OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro* przy istotnych klinicznie stężeniach w osoczu, w związku z czym interakcje z substratami tych transporterów wychwytu nerkowego są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że empagliflozyna nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, symwastatyny, warfaryny, ramiprylu, digoksyny, leków moczopędnych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Transportery kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2. Jednoczesne podawanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może nasilać wchłanianie metforminy w przewodzie pokarmowym i zwiększać jej skuteczność,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać eliminację metforminy przez nerki i tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu,
- inhibitorami zarówno OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparib) może wpływać na skuteczność metforminy i jej eliminację przez nerki.

W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności, w szczególności u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek podczas jednoczesnego stosowania metforminy z powyższymi lekami, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. Jeśli zajdzie taka potrzeba, można rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpływać na skuteczność metforminy.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Skojarzenia wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub substancji pobudzającej wydzielanie insuliny w razie stosowania w skojarzeniu z metforminą, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego lub empagliflozyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że empagliflozyna przechodzi przez barierę łożyskową w bardzo ograniczonym stopniu w późnym okresie ciąży, ale nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na wczesny rozwój zarodkowy. Jednakże badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozwój pourodzeniowy. Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych. Badania na zwierzętach, w których stosowano skojarzenie empagliflozyny i metforminy lub samą metforminę, wykazały toksyczność reprodukcyjną tylko przy wyższych dawkach metforminy (patrz punkt 5.3).

Gdy pacjentka planuje zajść w ciążę oraz w okresie ciąży zaleca się, aby cukrzycę leczyć nie przy użyciu tego produktu leczniczego, ale stosować insulinę w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi możliwie najbliżej wartości prawidłowych w celu zmniejszenia ryzyka wad płodu związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie wykazano wpływu na noworodki i (lub) niemowlęta karmione piersią przez matki, które przyjmowały lek. Nie ma danych dotyczących przenikania empagliflozyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie empagliflozyny i metforminy do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem tego produktu leczniczego lub empagliflozyny na płodność ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące empagliflozyny i metforminy nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Synjardy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w razie stosowania produktu Synjardy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i (lub) insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 12 245 pacjentów z cukrzycą typu 2 było leczonych w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Spośród nich 8 199 pacjentów leczono empagliflozyną w skojarzeniu z samą metforminą lub metforminą z pochodną sulfonylomocznika, pioglitazonem lub insuliną.

Prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania z grupami kontrolnymi przyjmującymi placebo, z okresem ekspozycji na badany lek wynoszącymi 18–24 tygodnie, objęły 3456 pacjentów, z których 1271 leczono empagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą, a 1259 — empagliflozyną w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym w badaniach klinicznych była hipoglikemia podczas stosowania skojarzenia z insuliną i (lub) pochodną sulfonylomocznika, zakażenia dróg moczowych, zakażenia dróg płciowych oraz zwiększone oddawanie moczu (patrz opis wybranych objawów niepożądanych). W badaniach klinicznych, w których oceniano empagliflozynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z działaniami niepożądanymi pojedynczych składników nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach kontrolowanych placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych ^{1, 2} zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna) ^{1, 2}				Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylo-mocznika lub insuliną) ¹	pragnienie ²		Cukrzyca kwasica ketonowa ^a	kwasica mleczano-wa ³ niedobór witaminy B12 ^{3, 4}	
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku ³				
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów ^{1, 2}			
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy ze strony żołądka i jelit ^{3, 5}					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ³ zapalenie wątroby ³	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd (uogólniony) ^{2, 3} wysypka	pokrzywka		rumień ³	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu ^{1, 2}	dyzuria ²			

<i>Badania diagnostyczne</i>		zwiększenie stężenia lipidów w surowicy ^{2, b}	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej ¹ zwiększenie hematokrytu ^{2, c}			
------------------------------	--	---	--	--	--	--

¹patrz dodatkowe informacje podane poniżej

² Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii empagliflozyną

³ Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii metforminą

⁴ Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może, w bardzo rzadkich przypadkach, powodować znaczący klinicznie niedobór witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczną)

⁵ Objawy ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

^a Patrz punkt 4.4

^b średnie procentowe zwiększenie wobec wartości początkowych w grupie przyjmującej 10 mg i 25 mg empagliflozyny wobec placebo wynosiło, odpowiednio: cholesterol całkowity 5,0% i 5,2% wobec 3,7%; cholesterol HDL 4,6% i 2,7% wobec -0,5%; cholesterol LDL 9,1% i 8,7% wobec 7,8%; trójglicerydy 5,4% i 10,8% wobec 12,1%.

^c średnia zmiana hematokrytu wobec wartości początkowej wyniosła 3,6% i 4,0% w grupach otrzymujących empagliflozynę w dawce, odpowiednio, 10 mg i 25 mg, wobec 0% w grupie placebo. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą, stosowanych w skojarzeniu z linagliptyną i metforminą, w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi empagliflozyną i metforminą jako osobnymi lekami oraz jako uzupełnienie leczenia zgodnego ze standardem opieki. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%) lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną (10 mg empagliflozyny: 31,3%; 25 mg empagliflozyny: 36,2%; placebo: 34,7%).

Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)

Ogólna częstość występowania pacjentów z incydentami ciężkiej hipoglikemii była mała (< 1%) i podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą, w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą oraz jako uzupełnienie leczenia zgodnego ze standardem opieki. Incydenty ciężkiej hipoglikemii wystąpiły u, odpowiednio, 0,5%, 0% i 0,5% pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, empagliflozyną w dawce 25 mg i placebo w skojarzeniu z metforminą i insuliną. U żadnego pacjenta nie wystąpił incydent ciężkiej hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika ani w skojarzeniu z linagliptyną i metforminą.

Zakażenie dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych stanowiących zdarzenia niepożądane była większa u pacjentów otrzymujących metforminę, którzy otrzymywali 10 mg empagliflozyny (8,8%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 25 mg empagliflozyny (6,6%) lub placebo (7,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów

otrzymujących placebo. Epizody zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej w przypadku przyjmowania empagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z przyjmowaniem placebo przez kobiety, ale nie w przypadku przyjmowania empagliflozyny w dawce 25 mg. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych była mała w przypadku mężczyzn i zrównoważona w poszczególnych grupach leczenia.

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych
Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych obserwowano częściej u pacjentów leczonych metforminą, którzy otrzymywali empagliflozynę w dawce 10 mg (4,0%) i w dawce 25 mg (3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,3%). Zgłaszano je częściej u kobiet w przypadku przyjmowania empagliflozyny niż przy przyjmowaniu placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, żadne z nich nie było ciężkie.

Zwiększone oddawanie moczu

Zgodnie z oczekiwaniami wynikającymi z mechanizmu działania, zwiększone oddawanie moczu (w ocenie wyszukiwania określonych wcześniej terminów obejmujących częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) obserwowano częściej u pacjentów leczonych metforminą, którzy otrzymywali empagliflozynę w dawce 10 mg (3,0%) i 25 mg (2,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%) w skojarzeniu z terapią metforminą. Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Częstość zgłaszanego oddawania moczu w nocy była podobna dla placebo i dla empagliflozyny (< 1%).

Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była mała u pacjentów leczonych metforminą i otrzymujących empagliflozynę: 10 mg empagliflozyny – 0,6%; 25 mg empagliflozyny – 0,3% i placebo 0,1%. Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia pacjentów w wieku 75 i więcej lat. W przypadku pacjentów w wieku ≥ 75 lat epizody zmniejszenia objętości płynów zgłaszano u jednego pacjenta leczonego empagliflozyną w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą.

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej

Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo w skojarzeniu z metforminą (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,5%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej: empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0%, placebo 0,2%).

Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem.

Konsekwentnie w badaniu EMPA-REG OUTCOME u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano występujący początkowo spadek eGFR (średnia: 3 ml/min/1,73 m²). Następnie wartość eGFR utrzymywała się w czasie trwania leczenia. Średnia wartość eGFR powracała do wartości początkowej po zakończeniu leczenia, co sugeruje, że w patogenezie tych zmian czynnościowych nerek mogą odgrywać rolę ostre zmiany hemodynamiczne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48

22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Empagliflozyna

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano żadnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (o odpowiada 4-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna zwiększała wydalanie glukozy z moczem, zwiększając objętość wydalanego moczu. Zaobserwowane zwiększenie objętości moczu nie zależy od dawki i nie jest znaczące klinicznie. Nie ma doświadczenia w stosowaniu dawek powyżej 800 mg u ludzi.

Metformina

Nie obserwowano hipoglikemii przy dawkach metforminy do 85 g, chociaż w takich warunkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub towarzyszące czynniki ryzyka mogą prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa to stan nagły, który musi być leczony w szpitalu.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie odpowiednie do stanu klinicznego pacjenta. Najskuteczniejszym sposobem usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa. Nie badano możliwości usuwania empagliflozyny drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD20.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Synjardy łączy w sobie dwa leki zmniejszające stężenie glukozy o komplementarnych mechanizmach działania, mających na celu poprawę kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: empagliflozynę, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i chlorowodorek metforminy, należący do klasy biguanidów.

Empagliflozyna

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC_{50} wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem SGLT2. Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszając wchłanianie zwrotne glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto

rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę przy dawce empagliflozyny wynoszącej 25 mg. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana przy leczeniu empagliflozyną wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Glukozuria, natriureza i diureza osmotyczna obserwowane podczas leczenia empagliflozyną mogą przyczynić się do poprawy wyników leczenia dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Metformina

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglykemicznym, obniżającym zarówno stężenie podstawowe glukozy w osoczu, jak również stężenie glukozy w osoczu po posiłkach. Nie stymuluje wydzielania insuliny i, tym samym, nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez 3 mechanizmy:

- zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie na drodze hamowania glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach, poprzez zwiększanie wrażliwości na insulinę, poprawianie wychwytu obwodowego i wykorzystania glukozy,
- oraz opóźnianie wchłaniania glukozy w jelicie.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydolność transportu w odniesieniu do wszystkich znanych obecnie błonowych transporterów glukozy (GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wykazuje korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to działanie w dawkach terapeutycznych w średnioterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poprawa kontroli glikemii, jak również zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, stanowią zasadnicze elementy postępowania w cukrzycy typu 2.

Skuteczność w odniesieniu do glikemii i efekty leczenia dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniane były u łącznie 10 366 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych w 9 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo lub lekiem aktywnym trwających co najmniej 24 tygodnie, z których 2 950 otrzymywało empagliflozynę w dawce 10 mg, a 3 701 otrzymywało empagliflozynę w dawce 25 mg, w skojarzeniu z terapią metforminą. Wśród nich, 266 i 264 pacjentów było leczonych empagliflozyną w dawce, odpowiednio, 10 mg i 25 mg w skojarzeniu z metforminą i insuliną.

Leczenie empagliflozyną w skojarzeniu z metforminą, z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi lub bez nich (pioglitazonem, pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 i

insuliną) powodowało klinicznie znaczącą poprawę wartości HbA1c, stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG, ang. Fasting Plasma Glucose), masy ciała oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Podawanie empagliflozyny w dawce 25 mg przyniosło większy odsetek pacjentów osiągających docelową wartość HbA1c < 7% i mniejszą liczbę pacjentów wymagających ratunkowego leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z podawaniem 10 mg empagliflozyny i placebo. U pacjentów w wieku co najmniej 75 lat obserwowano mniejsze liczbowo zmniejszenie stężenia HbA1c przy leczeniu empagliflozyną. Większa początkowa wartość HbA1c była związana z większym spadkiem HbA1c. Ponadto empagliflozyna dodana do standardowego leczenia zmniejszyła śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i utrwaloną chorobą układu krążenia.

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem

Leczenie empagliflozyną jako leczenie skojarzone z metforminą, metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą powodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 3). Ponadto spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie wartości FPG oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z placebo.

W rozszerzeniach tych badań kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywało się do Tygodnia 76.

Tabela 3: Wyniki parametrów skuteczności w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo

Leczenie skojarzone z metforminą^a			
	Placebo	Empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,94	7,86
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	79,73	81,59	82,21
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Wartość początkowa (średnia)	128,6	129,6	130,0
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika^a			
	Placebo	Empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			

Wartość początkowa (średnia)	8,15	8,07	8,10
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	76,23	77,08	77,50
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Wartość początkowa (średnia)	128,8	128,7	129,3
Zmiana od wartości początkowej ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Terapia skojarzona z pioglitazonem + metforminą^b			
	Placebo	Empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	8,15	8,07	8,10
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	79,45	79,44	80,98
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,40	-1,74	-1,59
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
SBP (mmHg)^{2, 3}			
Wartość początkowa (średnia)	125,5	126,3	126,3
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,8	-3,5	-3,3
Różnica względem placebo ¹		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

(95% CI)			
----------	--	--	--

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

^b Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (FAS, LOCF)

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,01$

Empagliflozyna w skojarzeniu z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów

Przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie o projekcie czynnikowym mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny u nieleczonych uprzednio pacjentów. Wykazano, że leczenie empagliflozyną w skojarzeniu z metforminą (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg oraz 12,5 mg i 1000 mg podawane dwa razy na dobę) zapewniło statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c (Tabela 4) i powodowało większe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (w porównaniu do poszczególnych składników skojarzenia) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności po 24 tygodniach; porównanie empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą wobec poszczególnych składników skojarzenia^a

	Empagliflozyna 10 mg ^b			Empagliflozyna 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	bez met	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	bez met	1000 mg	2000 mg
n	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Wartość wyjściowa (średnia)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Zmiana wobec w. wyjściowej ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Porównanie z 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)			
Porównanie z metforminą (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 = metformina; empa = empagliflozyna

¹ średnia skorygowana wobec wartości wyjściowej

^a Analizy przeprowadzono na pełnej populacji (FAS) z zastosowaniem podejścia zaobserwowanych przypadków (OC)

^b podawano w dwóch jednakowych dawkach na dobę, gdy stosowano w skojarzeniu z metforminą

^c podawano w dwóch jednakowych dawkach na dobę

* wartość $p \leq 0,0062$ dla HbA1c

Empagliflozyna u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy leczeniu metforminą i linagliptyną

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii w przypadku leczenia metforminą w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg, stosowanie empagliflozyny w dawce zarówno 10 mg, jak i 25 mg spowodowało statystycznie znaczne ($p < 0,0001$) zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 5). Spowodowało to ponadto klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z placebo.

Tabela 5: Parametry oceny skuteczności w 24-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii w przypadku leczenia metforminą i linagliptyną w dawce 5 mg

Leczenie skojarzone z metforminą i linagliptyną w dawce 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozyna⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Wartość wyjściowa (średnia)	7,96	7,97	7,97
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	0,14	-0,65	-0,56
Różnica wobec placebo (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Pacjenci (%) uzyskujący wartość HbA1c <7% przy wartości wyjściowej HbA1c ≥7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Masa ciała (kg)³			
Wartość wyjściowa (średnia)	82,3	88,4	84,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Różnica wobec placebo (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Wartość wyjściowa (średnia)	130,1	130,4	131,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Różnica wobec placebo (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Średnia skorygowana wobec wartości wyjściowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej; nie uwzględniono w procedurze testowania sekwencyjnego dla drugorzędnych kryteriów oceny końcowej

³ Model MMRM oparty na FAS (OS) obejmował wyjściową wartość HbA1c, wyjściową wartość eGRF (wg wzoru MDRD), obszar geograficzny, wizytę, schemat leczenia oraz interakcję schemat leczenia – wizyta. W przypadku masy ciała uwzględniono wartość wyjściową.

⁴ Model MMRM obejmował wyjściową wartość SBP i wyjściową wartość HbA1c jako liniowe współzmiennie, wyjściową wartość eGFR oraz obszar geograficzny, wizytę, schemat leczenia oraz interakcję schemat leczenia – wizyta jako efekty stałe.

⁵ Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo otrzymywali placebo i 5 mg linagliptyny oraz metforminę jako leczenie podstawowe.

⁶ Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej empagliflozynę 10 mg lub 25 mg otrzymywali empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg i 5 mg linagliptyny oraz metforminę jako leczenie podstawowe.

* wartość $p < 0,0001$

W określonej z góry podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c większą lub równą 8,5%, zmniejszenie wartości HbA1c wobec wartości wyjściowej wyniosło -1,3% w grupie otrzymującej empagliflozynę 10 mg lub 25 mg po 24 tygodniach ($p < 0,0001$), w porównaniu z placebo.

Dane o stosowaniu empagliflozyny przez 24 miesiące w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glimepirydem

W badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg z glimepirydem (w dawce do 4 mg na dobę) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy

stosowaniu samej metforminy, leczenie empagliflozyną podawaną codziennie spowodowało większy spadek HbA1c (Tabela 6) i znaczące klinicznie zmniejszenie FPG w porównaniu z glicemipirydem. Empagliflozyna podawana codziennie spowodowała znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz obserwowano statystycznie znamienne mniejszy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemicznymi w porównaniu z glicemipirydem (2,5% dla empagliflozyny; 24,2% dla glicemipirydu, $p < 0,0001$).

Tabela 6: Wyniki badania skuteczności w 104 tygodniu badania z kontrolą aktywną porównującego empagliflozynę z glicemipirydem jako leczenie dodane do metforminy^a

	Empagliflozyna 25 mg	Glicemipiryd^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	7,92	7,92
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,66	-0,55
Różnica względem glicemipirydu ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	33,6	30,9
N	765	780
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	82,52	83,03
Zmiana od wartości początkowej ¹	-3,12	1,34
Różnica względem glicemipirydu ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBP (mmHg)³		
Wartość początkowa (średnia)	133,4	133,5
Zmiana od wartości początkowej ¹	-3,1	2,5
Różnica względem glicemipirydu ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

^b Maksymalnie 4 mg glicemipirydu

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$ dla równoważności (non-inferiority) oraz wartość $p = 0,0153$ dla wyniku lepszego (superiority)

** wartość $p < 0,0001$

Leczenie skojarzone z insuliną

Empagliflozyna jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z insuliną podawaną wiele razy na dobę i z metforminą oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni i ostatnich 12 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia przedposiłkowego stężenia glukozy < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] i poposiłkowego stężenia glukozy < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 7).

W Tygodniu 52 leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c i zmniejszenie dawki insuliny w porównaniu z placebo oraz zmniejszenie masy ciała.

Tabela 7: Wyniki parametrów skuteczności w tygodniu 18 i 52 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę z jednoczesnym leczeniem metforminą

	Placebo	empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) w Tygodniu 18^a			
Wartość początkowa (średnia)	8,29	8,42	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) w Tygodniu 52^b			
Wartość początkowa (średnia)	8,26	8,43	8,38
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Pacjenci (%) z początkową wartością HbA1c ≥ 7% osiągający HbA1c < 7% w Tygodniu 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Dawka insuliny (j.m./dobę) w Tygodniu 52^{b, 3}			
Wartość początkowa (średnia)	91,01	91,77	90,22
Zmiana od wartości początkowej ¹	12,84	0,22	-2,25
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Masa ciała (kg) w Tygodniu 52^b			
Wartość początkowa (średnia)	97,78	98,86	94,93
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,42	-2,47	-1,94
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (FAS, LOCF)

^b Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (pacjenci z populacji PPS, którzy ukończyli udział w badaniu, LOCF)

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ Tygodnie 19-40: schemat leczenia ukierunkowany na cel z dostosowaniem dawki insuliny w celu osiągnięcia założonych stężeń glukozy (przedposiłkowe < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), poposiłkowe < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* wartość $p \leq 0,0005$

** wartość $p < 0,005$

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z insuliną bazalną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z podstawową insuliną z jednoczesnym leczeniem metforminą oceniano w trwającym 78 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia wartości FPG < 110 mg/dl w kolejnych 60 tygodniach.

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamiennej statystycznie poprawę wartości HbA1c. W porównaniu z placebo, u większego odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną z początkową wartością HbA1c $\geq 7,0\%$ uzyskano docelowe stężenie HbA1c $< 7\%$ (Tabela 8).

W Tygodniu 78 zmniejszenie wartości HbA1c oraz zmniejszenie dawki insuliny przez empagliflozynę zostało utrzymane. Ponadto empagliflozyna spowodowała zmniejszenie FPG, masy ciała oraz ciśnienia krwi.

Tabela 8: Wyniki parametrów skuteczności w tygodniu 18 i 78 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową i metforminą^a

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozyna 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) w Tygodniu 18			
Wartość początkowa (średnia)	8,02	8,21	8,35
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) w Tygodniu 78			
Wartość początkowa (średnia)	8,03	8,24	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Dawka insuliny podstawowej (j.m./dobę) w Tygodniu 78			
Wartość początkowa (średnia)	49,61	47,25	49,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	4,14	-2,07	-0,28
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (10,18; 1,34)

^a Analiza podgrup populacji pełnej analizy (FAS) w odniesieniu do pacjentów przyjmujących dodatkowe leczenie podstawowe metforminą, obejmująca pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p \leq 0,025$

Empagliflozyna i linagliptyna jako leczenie skojarzone z metforminą

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu w udziałem pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, stosowanie przez 24 tygodnie leczenia obydwoma dawkami empagliflozyny w

skojarzeniu z linagliptyną i z metforminą spowodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie stężenia HbA1c (zmiana w stosunku do wartości początkowej o -1,08% przy stosowaniu empagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg, -1,19% przy stosowaniu empagliflozyny w dawce 25 mg w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg, -0,70% przy stosowaniu linagliptyny w dawce 5 mg). W porównaniu z linagliptyną w dawce 5 mg, obydwie dawki empagliflozyny w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg powodowały zmniejszenie FPG oraz ciśnienia krwi. Obydwie dawki powodowały podobne, znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała, wyrażone w kilogramach i jako zmiana procentowa. W porównaniu z linagliptyną w dawce 5 mg u większego odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną w skojarzeniu z linagliptyną z początkową wartością HbA1c $\geq 7,0\%$ uzyskano docelowe stężenie HbA1c $< 7\%$. Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia HbA1c utrzymywało przez 52 tygodnie.

Empagliflozyna podawana dwa razy na dobę w porównaniu z podawaniem raz na dobę jako leczenie skojarzone z metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny dwa razy na dobę w porównaniu ze stosowaniem raz na dobę (dawka dobową 10 mg i 25 mg) jako leczenia skojarzonego u pacjentów z wystarczającą kontrolą glikemii w monoterapii metforminą oceniano w trwającym 16 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. U wszystkich pacjentów leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu z początkową wartością (średnio ogółem 7,8%) po 16 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo. Sposoby leczenia empagliflozyną dwa razy na dobę w podstawowym leczeniu metforminą prowadziły do porównywalnego zmniejszenia stężenia HbA1c w porównaniu ze sposobami leczenia raz na dobę z różnicą w zakresie zmniejszenia stężenia HbA1c w tygodniu 16 w stosunku do początkowej wartości wynoszącą -0,02% (95% CI -0,16, 0,13) w przypadku empagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 10 mg raz na dobę oraz -0,11% (95% CI -0,26, 0,03) w przypadku empagliflozyny w dawce 12,5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 25 mg raz na dobę.

Wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu EMPA-REG OUTCOME prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo porównywano dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie, wobec placebo dodane do leczenia standardowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i utrwaloną chorobą układu krążenia. W badaniu wzięło udział łącznie 7 020 pacjentów (przyjmujących empagliflozynę 10 mg: 2 345, przyjmujących empagliflozynę 25 mg: 2 342, przyjmujących placebo: 2 333), którzy byli obserwowani przez 3,1 roku (mediana). Średni wiek wynosił 63 lata, średnie stężenie HbA1c wynosiło 8,1%; 71,5% pacjentów stanowili mężczyźni. W punkcie początkowym 74% pacjentów było leczonych metforminą, 48% insuliną, a 43% pochodną sulfonilomocznika. U około połowy pacjentów (52,2%) wartość eGFR wynosiła 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.

W tygodniu 12 zaobserwowano skorygowaną średnią (SE) poprawę wartości HbA1c, wobec wartości początkowej, wynoszącą 0,11% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny. Po pierwszych 12 tygodniach kontrola glikemii została zoptymalizowana niezależnie od badanego leczenia. W związku z tym efekt ten został osłabiony w tygodniu 94, kiedy obserwowana skorygowana średnia (SE) poprawa wartości HbA1c wyniosła 0,08% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny

Wykazano przewagę empagliflozyny w zakresie zapobiegania występowaniu głównego złożonego kryterium oceny końcowej w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem w porównaniu z placebo. Wynik leczenia wyraził się znaczącym zmniejszeniem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych bez istotnego wpływu na zawały mięśnia sercowego lub udary mózgu niezakończone zgonem. Redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była porównywalna dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny (Rycina 1) i została potwierdzona przez wydłużenie przeżycia całkowitego (Tabela 9).

Skuteczność w zapobieganiu zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została rozstrzygająco określona u pacjentów stosujących empagliflozynę jednocześnie z inhibitorami DPP-4 ani u pacjentów rasy czarnej z uwagi na ograniczoną reprezentację tych grup pacjentów w badaniu EMPA-REG

OUTCOME.

Tabela 9: Wyniki leczenia w odniesieniu do złożonego głównego kryterium oceny końcowej, jego składowych i umieralności^a

	Placebo	Empagliflozyna^b
N	2 333	4 687
Czas do pierwszego zdarzenia: zgon z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95,02% CI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
wartość p dla przewagi		0,0382
Zgon z przyczyn CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
wartość p		<0,0001
MI niezakończony zgonem N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
wartość p		0,2189
Udar mózgu niezakończony zgonem N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
wartość p		0,1638
Zgon z dowolnej przyczyny N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
wartość p		<0,0001
Zgon z przyczyn innych niż CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = sercowo-naczyniowy, MI = zawał mięśnia sercowego

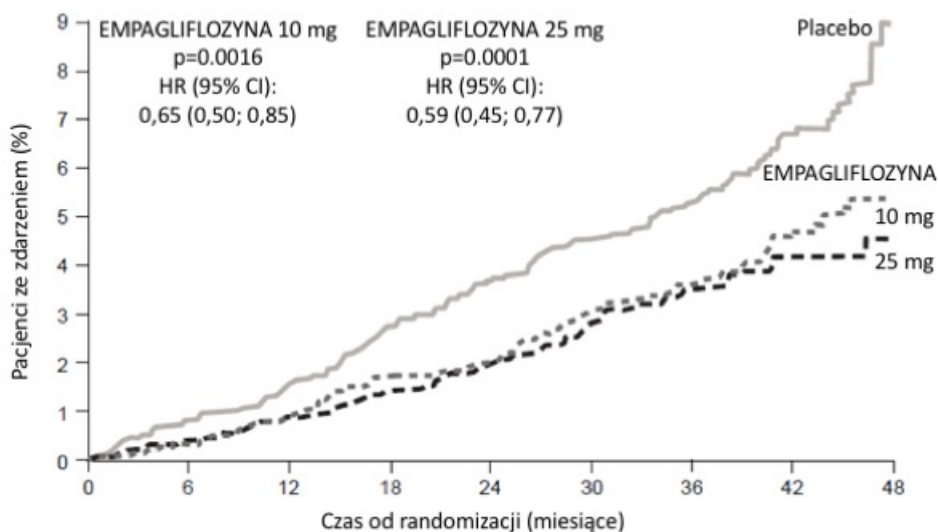
^a Populacja leczona (TS), tzn. pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

^b Dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie.

* Ze względu na to, że dane z badania zostały ujęte w analizie tymczasowej, stosuje się dwustronny przedział ufności 95,02% odpowiadający wartości p < 0,0498 dla istotności.

Rycina 1 Czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME

Indywidualne dawki empagliflozyny wobec placebo



	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Liczba zagrożonych									
EMPAGLIFLOZYNA 10 mg	2,345	2,327	2,305	2,274	2,055	1,542	1,303	847	201
EMPAGLIFLOZYNA 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

Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji

W badaniu EMPA-REG OUTCOME empagliflozyna zmniejszyła ryzyko niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z placebo (empagliflozyna 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropatia

W badaniu EMPA-REG OUTCOME współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia nefropatii wynosił 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) dla empagliflozyny (12,7%) w porównaniu z placebo (18,8%).

Dodatkowo w przypadku empagliflozyny obserwowano częstsze (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) występowanie utrwalonej normo- lub mikroalbuminurii (49,7%) u pacjentów z początkową makroalbuminurią w porównaniu z placebo (28,8%).

Stężenie glukozy 2 godziny po posiłku

Leczenie empagliflozyną w terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika spowodowało znaczącą klinicznie poprawę stężenia glukozy po 2 godzinach po posiłku (test tolerancji posiłku) po 24 tygodniach (w skojarzeniu z metforminą: placebo +5,9 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -46,0 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -44,6 mg/dl; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika: placebo -2,3 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -35,7 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -36,6 mg/dl).

Pacjenci z początkową wartością HbA1c ≥ 9%

W zaplanowanej z góry analizie pacjentów z początkową wartością HbA1c ≥ 9,0%, leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg lub 25 mg w skojarzeniu z metforminą spowodowało statystycznie znaczące zmniejszenie HbA1c w Tygodniu 24 (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej -1,49% dla empagliflozyny w dawce 25 mg, -1,40% dla empagliflozyny w dawce 10 mg i -0,44% dla placebo).

Masa ciała

W zaplanowanej z góry zbiorczej analizie czterech badań z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną (68% wszystkich pacjentów przyjmowało podstawowe leczenie metforminą) spowodowało zmniejszenie masy ciała w porównaniu z placebo (-2,04 kg dla empagliflozyny w dawce 10 mg; -2,26 kg dla empagliflozyny w dawce 25 mg i -0,24 kg dla placebo) w tygodniu 24, które utrzymało się do tygodnia 52 (-1,96 kg dla empagliflozyny w dawce 10 mg, -2,25 kg dla empagliflozyny w dawce 25 mg i -0,16 kg dla placebo).

Ciśnienie krwi

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ciśnieniem krwi stosujących różne leki przeciwcukrzycowe i maksymalnie 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Leczenie empagliflozyną podawaną raz na dobę spowodowało znamienne statystycznie poprawę HbA1c i 24-godzinne skurczowe i rozkurczowe ciśnienia krwi oznaczonego przez ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (Tabela 10). Leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie SBP i DBP w pozycji siedzącej.

Tabela 10: Wyniki badania skuteczności w 12 tygodniu badania z kontrolą placebo oceniającego empagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowanym ciśnieniem krwi ^a

	Placebo	empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) w Tygodniu 12¹			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,87	7,92
Zmiana od wartości początkowej ²	0,03	-0,59	-0,62
Różnica względem placebo ¹ (95% CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-godzinne SBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	131,72	131,34	131,18
Zmiana od wartości początkowej ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Różnica względem placebo ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-godzinne DBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	75,16	75,13	74,64
Zmiana od wartości początkowej ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Różnica względem placebo ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Populacja pełnej analizy (FAS)

¹ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego

² Średnia skorygowana wobec początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego lub zmianie przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

⁴ Średnia skorygowana wobec początkowej wartości SBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

⁵ Średnia skorygowana wobec początkowej wartości DBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

* wartość p < 0,0001

** wartość $p < 0,001$

W zaplanowanej z góry zbiorczej analizie czterech badań kontrolowanych placebo leczenie empagliflozyną (68% wszystkich pacjentów przyjmowało podstawowe leczenie metforminą) spowodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -3,9 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -4,3 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) oraz rozkurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -2,0 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) w Tygodniu 24, które utrzymywało się do Tygodnia 52.

Metformina

W prospektywnym badaniu z randomizacją (UKPDS) określono długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu stosowania wyłącznie diety wykazała:

- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich powikłań związanych z cukrzycą w grupie otrzymującej metforminę (29,8 epizodu/1 000 pacjento-lat) w porównaniu z wyłącznie dietą (43,3 epizodu/1 000 pacjento-lat), $p = 0,0023$ i w porównaniu z grupami otrzymującymi w skojarzeniu pochodną sulfonilomocznika i insulinę w monoterapii (40,1 epizodu/1 000 pacjento-lat), $p = 0,0034$,
- znaczące zmniejszenie ryzyka bezwzględnego śmiertelności z dowolnego powodu związanej z cukrzycą: metformina 7,5 epizodu/1 000 pacjento-lat, wyłącznie dieta 12,7 epizodu/1 000 pacjento-lat, $p = 0,017$.
- znaczące zmniejszenie ryzyka bezwzględnego całkowitej śmiertelności: metformina 13,5 epizodu/1 000 pacjento-lat w porównaniu z wyłącznie dietą 20,6 epizodu/1 000 pacjento-lat, ($p = 0,011$) i w porównaniu z grupami otrzymującymi w skojarzeniu pochodną sulfonilomocznika i insulinę w monoterapii 18,9 epizodu/1 000 pacjento-lat ($p = 0,021$),
- znaczące zmniejszenie ryzyka bezwzględnego zawału mięśnia sercowego: metformina 11 epizodów/1 000 pacjento-lat, wyłącznie dieta 18 epizodów/1 000 pacjento-lat ($p = 0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Synjardy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Synjardy

Wyniki badań biorównoważności u osób zdrowych wykazały, że produkt leczniczy Synjardy (empagliflozyna/chlorowodorek metforminy) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1 000 mg tabletki złożone jest biorównoważny jednoczesnemu podawaniu odpowiednich dawek empagliflozyny i metforminy w oddzielnych tabletkach.

Podawanie empagliflozyny/metforminy 12,5 mg/1 000 mg po posiłku powodowało zmniejszenie AUC o 9% i zmniejszenie o 28% C_{max} dla empagliflozyny, w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo. W przypadku metforminy AUC zmniejszyła się o 12%, a C_{max} zmniejszyło się o 26% w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na empagliflozynę i metforminę nie został uznany za znaczący klinicznie. Jednakże, ponieważ zaleca się przyjmowanie metforminy podczas posiłków, proponuje się, aby produkt leczniczy Synjardy również podawać podczas posiłku.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Synjardy.

Empagliflozyna

Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana,

maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h/l i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Porównywano farmakokinetykę empagliflozyny stosowanej w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz 10 mg raz na dobę u osób zdrowych. Ogólna ekspozycja (AUC_{ss}) na empagliflozynę w ciągu 24 godzin przy podawaniu empagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę była podobna do obserwowanej przy podawaniu empagliflozyny w dawce 10 mg raz na dobę. Zgodnie z oczekiwaniami, empagliflozyna podawana w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z empagliflozyną podawaną w dawce 10 mg raz na dobę dawała mniejsze C_{max} i większe minimalne stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{min}).

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Podobne wyniki uzyskano, gdy produkt leczniczy Synjardy (empagliflozyna/metformina) w postaci tabletek złożonych podawano z posiłkami o dużej zawartości tłuszczu i kalorii.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, zdefiniowanych jako co najmniej 10% całkowitego materiału związanego z lekiem, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukonylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęte było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się kumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC stężenia w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30- < 90 ml/min) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w

porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości klirensu kreatyniny, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max} , odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Wskaźnik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Dzieci i młodzież

W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.

Metformina

Wchłanianie

Po podaniu doustnej dawki metforminy t_{max} osiąga się w ciągu 2,5 godziny. Całkowita biodostępność tabletki 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy wynosi około 50–60% u osób zdrowych. Po podaniu doustnej dawki niewchłaniana część odzyskana ze stolca stanowi 20–30%. Po podaniu doustnej dawki wchłanianie metforminy jest wysycalne i niecałkowite. Przypuszcza się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Przy zalecanych dawkach metforminy i schematach dawkowania, stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga się w ciągu 24–48 godzin. Jest ono na ogół mniejsze niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w surowicy (C_{max}) nie przekraczało 5 mikrogramów/ml, nawet przy dawkach maksymalnych.

Posiłek zmniejsza zakres wchłaniania i nieco opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg chlorowodoru metforminy obserwowano maksymalne stężenie w osoczu mniejsze o 40%, zmniejszenie AUC o 25% i wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o 35 minut. Znaczenie kliniczne takich różnic nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest pomijalne. Metformina częściowo wnika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Najprawdopodobniej czerwone krwinki stanowią drugi kompartment dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosiła 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania w kanalikach nerkowych. Po podaniu doustnej dawki pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi mniej więcej 6,5 godziny.

W razie zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a tym samym okres półtrwania eliminacji ulega wydłużeniu, co prowadzi do podwyższonego stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Badanie pojedynczej dawki: po podawaniu pojedynczych dawek 500 mg chlorowodoru metforminy, dzieci i młodzież wykazywały podobny profil farmakokinetyki jak zdrowi dorośli.

Badanie z wielokrotnym podawaniem dawek: Po wielokrotnym podawaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-t}) były, odpowiednio, o 33% i 40% mniejsze niż u dorosłych z cukrzycą, którzy otrzymywali wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Znaczenie kliniczne tego faktu jest ograniczone, ponieważ dawkę dobiera się indywidualnie na podstawie kontroli glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Empagliflozyna i metformina

Przeprowadzono ogólne badania toksyczności u szczurów trwające maksymalnie 13 tygodni, w których podawano skojarzenie empagliflozyny i metforminy. Nie wykazały one żadnych dodatkowych narządów docelowych w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie empagliflozyny lub metforminy. Niektóre odpowiedzi, takie jak wpływ na fizjologię nerek, równowagę elektrolitową oraz równowagę kwasowo-zasadową, nasilały się w leczeniu skojarzonym. Jednakże tylko hipochloremię uznano za działanie niepożądane przy ekspozycjach przekraczających około dziewięciokrotnie i trzykrotnie kliniczną AUC ekspozycji na maksymalną zalecaną dawkę, odpowiednio, empagliflozyny i metforminy.

Badanie rozwoju zarodkowo-płodowego u ciężarnych samic szczura nie wskazało na działania teratogenne przypisywane jednoczesnemu stosowaniu empagliflozyny i metforminy przy ekspozycjach około czternastokrotnie przekraczających kliniczną AUC ekspozycji na empagliflozynę związaną z największą dawką oraz czterokrotnie przekraczających kliniczną AUC ekspozycji na metforminę związaną z dawką 2 000 mg.

Empagliflozyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W długookresowych badaniach toksyczności na gryzoniach i psach objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji równej lub większej od 10-krotności klinicznej dawki empagliflozyny. Większość działań toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi związanymi z wydalaniem glukozy z moczem i zaburzeniem równowagi elektrolitowej i obejmowała zmniejszenie masy ciała i zawartości tłuszczu w organizmie, nasilone spożycie pokarmu, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i wzrost wartości innych parametrów surowicy odzwierciedlających nasilenie metabolizmu białek i glukoneogenezy, zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz i glukozuria, oraz zmiany na poziomie mikroskopowym takie jak mineralizacja nerek oraz niektórych tkanek miękkich i naczyniowych. Mikroskopowe dowody tych następstw farmakologicznych w nerkach obserwowane u niektórych gatunków obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, mineralizację kanalików i miedniczek nerkowych przy ekspozycji (AUC) około 4-krotnie większej od ekspozycji na empagliflozynę związaną z dawką 25 mg.

Empagliflozyna nie ma działania genotoksycznego.

W 2-letnim badaniu działania rakotwórczego empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic szczurów aż do maksymalnej dawki 700 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 72-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC) na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano występowanie związanych z leczeniem łagodnych proliferacyjnych zmian naczyniowych (naczyniaków) krezkowych węzłów chłonnych przy maksymalnych dawkach, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 26-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano większą częstość występowania nowotworów z komórek śródmiąższowych w jądrach przy dawce 300 mg/kg/dobę i większej, ale nie przy dawce 100 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 18-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Oba te nowotwory często występują u szczurów i obserwacja ta najprawdopodobniej nie ma znaczenia dla człowieka.

Empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic myszy aż do maksymalnej dawki 1 000 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 62-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Empagliflozyna wywoływała nowotwory nerek u samców myszy przy dawce 1 000 mg/kg/dobę, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 11-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Mechanizm działania związany z tymi nowotworami zależy jest od naturalnej predyspozycji samców myszy do zaburzeń funkcji nerek oraz szlaku metabolicznego niewystępującego u ludzi. Uważa się, że takie nowotwory nerek u samców myszy nie mają odniesienia do ludzi.

Przy ekspozycji wystarczająco przekraczającej ekspozycję na empagliflozynę u ludzi przy dawkach leczniczych nie zaobserwowano niekorzystnego działania na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy. Empagliflozyna podawana w okresie organogenezy nie miała działania teratogennego. Tylko przy dawkach toksycznych dla matki empagliflozyna powodowała wygięcie kości kończyn i zwiększony wskaźnik utraty zarodka lub płodu u królików.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej u szczurów zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przy ekspozycji matek około 4-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Nie zaobserwowano takiego efektu przy ekspozycji ogólnoustrojowej równej maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest niejasne.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na młode szczury, kiedy empagliflozynę podawano od 21. dnia po porodzie do 90. dnia po porodzie, obojętne, minimalne lub umiarkowane poszerzenie kanalików nerkowych i miednicy zaobserwowano u młodych szczurów wyłącznie po zastosowaniu dawki 100 mg/kg/doba, co odpowiada ok. 11-krotności maksymalnej dawki klinicznej wynoszącej 25 mg. Rezultaty te cofały się po 13-tygodniowym okresie, w którym nie podawano leku.

Metformina

Dane przedkliniczne metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości lub toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Przy poziomach dawek wynoszących 500 mg/kg/dobę podawanych szczurom rasy Wistar Hannover, związanych z siedmiokrotnym przekroczeniem maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (MRHD, ang. maximum recommended human dose) metforminy, obserwowano działanie teratogenne metforminy, najbardziej widoczne jako zwiększenie liczby wad szkieletu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane i Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana
Kopowidon (nominalna wartość K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Tlenek żelaza żółty (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane i Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana
Kopowidon (nominalna wartość K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Tlenek żelaza czarny (E172)
Tlenek żelaza czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane z folii PVC/PVDC/aluminiowej, podzielone na dawki pojedyncze.

Wielkości opakowania: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 120 (2 opakowania po 60 x 1), 180 (2 opakowania po 90 x 1) i 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane

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

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14/10/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

