

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate
Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate
Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate
Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și clorhidrat de metformină 850 mg.

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și clorhidrat de metformină 850 mg.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare alb-gălbuie, marcat cu „S5” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o față și cu „850” pe cealaltă față (lungimea comprimatului: 19,2 mm, lățimea comprimatului: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare galben-marونی, marcat cu „S5” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o față și cu „1000” pe cealaltă față (lungimea comprimatului: 21,1 mm, lățimea comprimatului: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare alb-roz, marcat cu „S12” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o față și cu „850” pe cealaltă față (lungimea comprimatului: 19,2 mm, lățimea comprimatului: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare vișiniu brun închis, marcat cu „S12” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o față și cu „1000” pe cealaltă față (lungimea comprimatului: 21,1 mm, lățimea comprimatului: 9,7 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Synjardy este indicat în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic

- la pacienți controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienți controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente
- la pacienți cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

Pentru rezultatele studiilor referitoare la asocieri, efectele legate de controlul glicemiei și evenimentele cardiovasculare, precum și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală ($RFGe \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

La pacienți controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de Synjardy trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.

Când Synjardy este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Pentru pacienții care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin și metformină

Pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la terapia cu Synjardy trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic (pentru concentrațiile disponibile, vezi pct. 2).

Doză omisă

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte; cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în același timp. În acest caz, doza omisă trebuie sărită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 m² (vezi Tabelul 1). Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperghlicemice.

Pentru recomandări privind ajustarea dozei în funcție de RFGe sau ClCr, consultați Tabelul 1.

RFGe trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Synjardy, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1: Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală^a

RFGe [ml/min/1,73 m²] sau ClCr [ml/minut]	Metformină	Empagliflozin
≥60	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg.
45 până la <60	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. ^b Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.
30 până la <45	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. ^b Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin. ^b
<30	Metformina este contraindicată.	Empagliflozin nu este recomandat.

^a Vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2

^b pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei. Deoarece metformina se excretă prin rinichi, iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși la o scădere a funcției renale, Synjardy trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru prevenirea apariției acidozei lactice asociată cu administrarea de metformină, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4). La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Synjardy la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Synjardy trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente, pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate cu administrarea de metformină. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să continue dieta hipocalorică.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică) (vezi pct. 4.4).
- Pre-comă diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, infarct miocardic recent, șoc (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, boală cardiorespiratorie sau sepsis. În caz de deteriorare acută a funcției renale apare acumulare de metformină și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminei trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensive, diuretice și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau persoanele care au grijă de aceștia trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se manifestă prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Cetoacidoză diabetică

Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital și cazuri letale la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin. Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți la respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții la care se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispuce la cetoacidoză.

Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (latent autoimmune diabetes in adults - LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care duc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2, decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Synjardy nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1. Datele provenite dintr-un program de studii clinice privind diabetul zaharat de tip 1 au arătat o creștere a incidenței CAD, care apare frecvent la pacienții cărora li se administrează empagliflozin 10 mg și 25 mg ca adjuvant la insulină, comparativ cu placebo.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Insuficiență renală

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei. Administrarea de empagliflozin/metformină este contraindicată la pacienții cu RFG_e < 30 ml/min/1,73 m² și trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală (vezi pct. 4.3).

Monitorizarea funcției renale

Evaluarea funcției renale se recomandă după cum urmează:

- Înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin/metformină și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual (vezi pct. 4.2).
- Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai expuși riscului de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, Synjardy poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și funcției renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină (vezi pct. 4.3).

Intervenție chirurgicală

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Risc de depleție volemică

Pe baza modului de acțiune al inhibitorilor SGLT2, diureza osmotică asociată cu glicozuria terapeutică poate duce la o scădere moderată a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Prin urmare, se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează Synjardy prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu examen fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv determinarea valorii hematocritului) și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu Synjardy.

Vârstnici

Efectul empagliflozinului asupra glicozuriei este asociat cu diureză osmotică, care ar putea afecta starea de hidratare. Pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare pot prezenta un risc crescut de depleție volemică. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială aportului volemic în cazul administrării concomitente de medicamente care pot determina depleție volemică (de exemplu diuretice, inhibitori ECA).

Infecții ale căilor urinare

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin s-au raportat ulterior punerii pe piață cazuri de infecții complicate ale căilor urinare, inclusiv pielonefrită și urosepsis (vezi pct. 4.8). Întreruperea temporară a tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții cu infecții complicate ale căilor urinare.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fascită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2. Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fascitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Synjardy și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Amputații la nivelul membrelor inferioare

A fost observată o creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal a halucelui) în studiile clinice pe termen lung cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. La fel ca în cazul tuturor pacienților cu diabet, este important ca pacienții să primească consiliere privind îngrijirea preventivă de rutină a picioarelor.

Leziuni hepatice

Cazuri de leziuni hepatice au fost raportate atunci când s-a administrat empagliflozin în cadrul studiilor clinice. Nu s-a stabilit o relație de cauzalitate între empagliflozin și leziunea hepatică.

Valori crescute ale hematocritului

Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu empagliflozin (vezi pct. 4.8).

Boală renală cronică

Există experiență cu empagliflozin în tratamentul diabetului zaharat la pacienți cu boală renală cronică (RFG_e ≥30 ml/minut/1,73 m²) atât însoțită de albuminurie, cât și fără albuminurie. Pacienții cu albuminurie pot avea un beneficiu mai mare în urma tratamentului cu empagliflozin.

Evaluarea analizelor de laborator ale urinei

Pe baza mecanismului de acțiune al acestui medicament, pacienții care urmează tratament cu Synjardy vor avea valori pozitive ale testelor de determinare a glucozei în urină.

Interferențe cu analiza 1,5-anhidroglucitolului (1,5-AG)

Nu se recomandă monitorizarea controlului glicemiei prin analiza 1,5-AG, întrucât determinările 1,5-AG nu sunt fiabile în ceea ce privește evaluarea controlului glicemiei la pacienții care iau inhibitori ai SGLT2. Se recomandă utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemiei.

Vitamina B12

Metformina poate scădea concentrațiile de vitamina B12. Riscul de scădere a concentrațiilor de vitamina B12 crește odată cu creșterea dozei de metformină, a duratei tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți să cauzeze deficit de vitamina B12. În cazul în care se suspectează un deficit de vitamina B12 (cum ar fi anemie sau neuropatie), trebuie monitorizate concentrațiile serice de vitamina B12. Monitorizarea periodică a vitaminei B12 ar putea fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit de vitamina B12. Tratamentul cu metformină trebuie continuat atât timp cât este tolerată și nu este contraindicată, iar tratamentul corectiv adecvat pentru deficitul de vitamina B12 trebuie administrat în conformitate cu ghidurile clinice actuale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de empagliflozin și metformină nu modifică în mod semnificativ farmacocinetica empagliflozinului sau metforminei la subiecți sănătoși.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile referitoare la fiecare substanță activă în parte.

Empagliflozin

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Empagliflozinul poate accentua efectul diuretic al tiazidei și al diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulină și secretagogi ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot crește riscul de hipoglicemie. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu empagliflozin, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efecte ale altor medicamente asupra empagliflozinului

Datele *in vitro* sugerează faptul că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuroconjugarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 și UGT2B7. Empagliflozin este un substrat al transportorilor implicați în procesul de absorbție la om, OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, dar nu OAT1 și OCT2. Empagliflozin este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență a cancerului mamar (BCRP).

Administrarea concomitentă de empagliflozin și probenecid, un inhibitor al enzimelor UGT și al OAT3, a determinat o creștere cu 26% a concentrațiilor plasmatice maxime ale empagliflozinului (C_{max}) și cu 53% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Efectul inducerii UGT (de exemplu inducerea de către rifampicină sau fenitoină) asupra empagliflozinului nu a fost studiat. Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai enzimelor UGT nu este recomandată din cauza riscului potențial de eficacitate scăzută. Dacă trebuie să fie administrat concomitent un inductor al acestor enzime UGT, se recomandă monitorizarea controlului glicemiei, pentru a evalua răspunsul la Synjardy.

Un studiu de interacțiune cu gemfibrozil, un inhibitor *in vitro* al transportorilor OAT3 și OATP1B1/1B3, a demonstrat o creștere a valorii C_{max} a empagliflozinului cu 15% și a valorii ASC cu 59% în urma administrării concomitente. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Inhibarea transportorilor OATP1B1/1B3 prin administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat o creștere cu 75% a valorii C_{max} și cu 35% a valorii ASC a empagliflozinului. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Expunerea la empagliflozin a fost similară cu și fără administrarea concomitentă de verapamil, un inhibitor al gp-P, ceea ce indică faptul că inhibarea gp-P nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra empagliflozinului.

Studiile de interacțiune sugerează faptul că farmacocinetica empagliflozinului nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu metformină, glimepiridă, pioglitazonă, sitagliptină, linagliptină, warfarină, verapamil, ramipril, simvastatină, torasemidă și hidroclorotiazidă.

Efecte ale empagliflozinului asupra altor medicamente

Empagliflozinul poate crește excreția renală de litiu și concentrațiile de litiu din sânge pot fi scăzute. Concentrația serică de litiu trebuie monitorizată mai frecvent după începerea administrării empagliflozinului și după modificări ale dozei. Se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului care prescrie litiu, în vederea monitorizării concentrației serice de litiu.

Pe baza studiilor *in vitro*, empagliflozin nu inhibă, inactivează sau induce izoformele CYP450. Empagliflozin nu inhibă UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 sau UGT2B7. Prin urmare, se consideră că interacțiunile medicamentoase care implică izoformele majore ale CYP450 și UGT sunt improbabile, în cazul administrării concomitente a empagliflozinului cu substraturile acestor enzime.

Empagliflozin nu inhibă gp-P la doze terapeutice. Pe baza studiilor *in vitro*, se consideră că este puțin probabil ca empagliflozin să producă interacțiuni cu substanțe active care sunt substraturi ale gp-P. Administrarea concomitentă de digoxină, un substrat al gp-P, cu empagliflozin a determinat o creștere cu 6% a valorii ASC și cu 14% a valorii C_{max} ale digoxinei. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

In vitro, empagliflozin nu inhibă transportorii implicați în procesul de absorbție la om, cum sunt OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, la concentrații plasmatiche relevante din punct de vedere clinic și, prin urmare, interacțiunile medicamentoase cu substraturile acestor transportori implicați în procesul de absorbție sunt considerate improbabile.

Studiile cu privire la interacțiune efectuate la voluntari sănătoși sugerează faptul că empagliflozin nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, glimepiridei, pioglitazonei, sitagliptinei, linagliptinei, simvastatinei, warfarinei, ramiprilului, digoxinei, diureticelor și contraceptivelor orale.

Metformină

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Transportori de cationi organici (OCT)

Metformina este un substrat al transportorilor OCT1 și OCT2. Administrarea de metformină concomitent cu:

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamilul) poate reduce eficacitatea metforminei.
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicina) poate determina creșterea absorbției gastro-intestinale și a eficacității metforminei.
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul, vandetanibul, isavuconazolul) poate determina scăderea eliminării renale a metforminei și poate duce astfel la o creștere a concentrației plasmatiche de metformină.

- Inhibitori ai OCT1 și OCT2 (cum sunt crizotinibul, olaparibul) poate modifica eficacitatea și eliminarea renală ale metforminei.

Prin urmare, se recomandă prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu metformina, deoarece concentrația plasmatică a metforminei poate crește. Dacă este necesar, poate fi luată în considerare ajustarea dozei de metformină, deoarece inhibitorii/inductorii OCT pot modifica eficacitatea metforminei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Asocieri care necesită precauții de utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Glucocorticoizii (administrați sistemic sau local), beta-2-agoniștii și medicamentele diuretice au acțiune hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și glicemia trebuie monitorizată mai frecvent mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament hipoglicemiant va fi modificată pe parcursul tratamentului cu medicamentul administrat concomitent sau la întreruperea administrării acestuia.

Insulină și secretagogi ai insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot crește riscul de hipoglicemie. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu metformină, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea acestui medicament sau a empagliflozinului la gravide sunt inexistente. Studiile la animale demonstrează faptul că empagliflozin traversează placenta în ultima fază a gestației într-o măsură foarte limitată, dar nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la prima fază de dezvoltare a embrionului. Cu toate acestea, studiile la animale au indicat reacții adverse asupra dezvoltării postnatale. Date limitate indică faptul că utilizarea metforminei la femeile gravide nu este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile la animale la care s-a administrat o asociere de empagliflozin și metformină sau metformină în monoterapie au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea acestui medicament, dar trebuie utilizată insulină pentru menținerea glicemiei la valori pe cât posibil normale, pentru a reduce riscul de malformații fetale asociate cu valori anormale ale glicemiei.

Alăptarea

Metformina se excretă în laptele uman. Nu s-au evidențiat efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați de către femeile tratate. Nu sunt disponibile date cu privire la excreția empagliflozinului în laptele uman. Datele la animale au evidențiat excreția empagliflozinului și metforminei în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele acestui medicament sau ale empagliflozinului asupra fertilității la om. Studiile la animale la care s-au administrat empagliflozin și metformină nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Synjardy are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, în special atunci când Synjardy este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice au fost hipoglicemie în cazul asocierii cu insulină și/sau sulfoniluree și simptome gastro-intestinale (greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență). În cadrul studiilor clinice cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină nu au fost identificate reacții adverse suplimentare, comparativ cu reacțiile adverse la fiecare medicament în parte.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Listă tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) derivate din cadrul studiilor controlate cu placebo și din experiența ulterioară punerii pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>		Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale ^{1, 2} Infecție a căilor urinare (inclusiv pielonefrită și urosepsis) ^{1, 2}		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^a	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (atunci când se utilizează împreună cu sulfoniluree sau insulină) ¹	Sete ² Scăderea concentrațiilor/ deficit de vitamina B12 ^{3, a}		Cetoacidoză diabetică ^a	Acidoză lactică ³
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Disgeuzie ³			
<i>Tulburări vasculare</i>			Depleție volemică ^{1, 2, d}		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Simptome gastro-intestinale ^{3, 4}	Constipație			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					Anomalii ale testelor funcțiilor hepatice ³ Hepatită ³
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit (generalizat) ^{2, 3} Erupecie cutanată tranzitorie	Urticarie Angioedem		Eritem ³
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Diureză crescută ^{1, 2}	Disurie ²		Nefrită tubulointerstițială
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a concentrației plasmatică a lipidelor ^{2, b}	Creștere a creatininei sanguine/Scădere a ratei de filtrare glomerulară ¹ Creștere a hematocritului ^{2, c}		

¹ Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

² Reacții adverse identificate pentru monoterapia cu empagliflozin

³ Reacții adverse identificate pentru monoterapia cu metformină

⁴ Simptomele gastro-intestinale, cum sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență, apar mai frecvent la începerea tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

^a Vezi pct. 4.4

^b Creșterile procentuale medii față de valoarea inițială pentru dozele de empagliflozin 10 mg și respectiv 25 mg, comparativ cu placebo, au fost: colesterol total 5,0% și 5,2%, comparativ cu 3,7%; HDL-colesterol 4,6% și 2,7%, comparativ cu -0,5%; LDL-colesterol 9,1% și 8,7%, comparativ cu 7,8%; trigliceride 5,4% și 10,8%, comparativ cu 12,1%.

^c Modificările medii față de valoarea inițială ale hematocritului au fost de 3,6% și 4,0% pentru dozele de empagliflozin 10 mg și respectiv 25 mg, comparativ cu 0% pentru placebo. În cadrul studiului EMPA-REG

Outcome, valorile hematocritului au revenit aproximativ la valorile inițiale, după o perioadă de urmărire de 30 zile după oprirea tratamentului.

^d Datele cumulate din studiile clinice cu empagliflozin efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă (în care jumătate dintre pacienți aveau diabet zaharat de tip 2) au evidențiat o frecvență mai crescută a depleției volumice („foarte frecvente”: 11,4% pentru empagliflozin comparativ cu 9,7% pentru placebo).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

Frecvența hipoglicemiei a depins de tratamentul de fond administrat în studiile respective și a fost similară pentru empagliflozin și placebo atunci când cele două substanțe s-au administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, ca terapie adăugată la tratamentul cu linagliptin și metformină, precum și pentru asocierea empagliflozin – metformină la pacienții care nu utilizaseră aceste medicamente, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină sub formă de monoterapie și ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire. S-a observat o frecvență crescută atunci când empagliflozin s-a administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5% și placebo: 8,4%) sau ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină și insulină (empagliflozin 10 mg: 31,3%, empagliflozin 25 mg: 36,2%, placebo 34,7%).

Hipoglicemie majoră (evenimente care necesită asistență medicală)

Frecvența generală a evenimentelor hipoglicemice majore la pacienți a fost scăzută (< 1%) și similară pentru empagliflozin și placebo atunci când cele două substanțe s-au administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, precum și pentru asocierea empagliflozin – metformină la pacienții care nu utilizaseră aceste, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină sub formă de monoterapie și ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire. Evenimentele hipoglicemice majore au apărut la 0,5%, 0% și 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg și placebo ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină și, respectiv, cu insulină. Niciun pacient nu a avut un eveniment hipoglicemic major în cazul asocierii cu metformină și cu o sulfoniluree și în cazul administrării ca terapie adăugată la tratamentul cu linagliptin și metformină.

Infecții ale căilor urinare

Frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca reacții adverse a fost mai mare la pacienții tratați cu metformină cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg (8,8%), comparativ cu empagliflozin 25 mg (6,6%) sau placebo (7,8%). Similar administrării de placebo, infecția căilor urinare a fost raportată mai frecvent în cazul administrării de empagliflozin la pacienți cu antecedente de infecții ale căilor urinare cronice sau recurente. Intensitatea (adică ușoară/moderată/severă) a infecțiilor căilor urinare a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile căilor urinare raportate ca reacții adverse au fost mai frecvente la pacientele cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo, dar nu și comparativ cu administrarea dozei de empagliflozin 25 mg. Frecvențele infecțiilor căilor urinare au fost scăzute la pacienții de sex masculin și au fost echilibrate între grupurile de tratament.

Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale

Candidoza vaginală, vulvovaginita, balanita și alte infecții genitale au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu metformină și cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (4,0%) și empagliflozin 25 mg (3,9%), comparativ cu placebo (1,3%) și au fost raportate mai frecvent la paciente în cazul administrării empagliflozin, comparativ cu placebo. Diferența în ceea ce privește frecvența a fost mai puțin pronunțată la pacienții de sex masculin. Infecțiile tractului genital au fost ușoare și moderate ca intensitate; nu au existat infecții de intensitate severă.

Diureză crescută

După cum s-a preconizat pe baza mecanismului de acțiune, diureza crescută (pe baza evaluării prin identificarea termenilor predefiniți, incluzând polakiurie, poliurie și nicturie) a fost observată cu

frecvență mai mare la pacienții tratați cu metformină și cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg (3%), empagliflozin 25 mg (2,9%), comparativ cu placebo (1,4%), ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină. În general, diureza crescută a fost de intensitate ușoară sau moderată. Frecvența cazurilor de nicturie raportate a fost comparabilă între placebo și empagliflozin (< 1%).

Depleție volemică

Frecvența generală a cazurilor de depleție volemică (incluzând termenii predefiniți de tensiune arterială (măsurată în ambulator) scăzută, tensiune arterială sistolică scăzută, deshidratare, hipotensiune arterială, hipovolemie, hipotensiune arterială ortostatică și sincopă) a fost scăzută la pacienții tratați cu metformină cărora li s-a administrat empagliflozin: 0,6% pentru empagliflozin 10 mg, 0,3% pentru empagliflozin 25 mg și 0,1% pentru placebo. Efectul empagliflozinului asupra glicozuriei este asociat cu diureza osmotică, care ar putea afecta starea de hidratare la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, depleția volemică a fost raportată la un singur pacient cărui i s-a administrat empagliflozin 25 mg ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină.

Creșterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară

Frecvența globală a pacienților cu creștere a creatininei sanguine și scădere a ratei de filtrare glomerulară a fost similară în grupurile cu administrare de empagliflozin și placebo ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină (creșterea creatininei sanguine: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; scăderea ratei de filtrare glomerulară: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,2%).

Creșterile inițiale ale creatininemiei și scăderile inițiale ale ratelor estimate ale filtrării glomerulare la pacienții cărora li s-a administrat empagliflozin ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină au fost, în general, tranzitorii în cursul tratamentului continuu sau au fost reversibile după întreruperea administrării medicamentului.

În mod similar, în cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME, pacienții tratați cu empagliflozin au prezentat o scădere inițială a valorii RFG_e (medie: 3 ml/min și 1,73 m²). Ulterior, valoarea RFG_e s-a menținut pe parcursul continuării tratamentului. Valoarea RFG_e medie a revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului, ceea ce sugerează că modificările hemodinamice acute pot influența aceste modificări ale funcției renale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul [sistemului național de raportare](#), astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Empagliflozin

În cadrul studiilor clinice controlate, dozele unice de empagliflozin de până la 800 mg (echivalent cu valori de 32 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la voluntari sănătoși și dozele zilnice repetate de empagliflozin de până la 100 mg (care corespund unor valori de 4 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nu au evidențiat semne de toxicitate. Empagliflozin a crescut glicozuria, ceea ce a dus la o creștere a volumului urinar. Creșterea observată a volumului urinar nu a fost dependentă de doză și nu prezintă semnificație clinică. Nu există experiență privind utilizarea de doze mai mari de 800 mg la om.

Metformină

Hipoglicemia nu a fost observată în cazul administrării unor doze de metformină de până la 85 g, cu

toate că în aceste situații s-a dezvoltat acidoză lactică. Supradozajul cu cantități mari de metformină sau prezența unor riscuri concomitente poate duce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală, iar tratamentul acesteia trebuie efectuat în spital (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie inițiat în mod adecvat, în funcție de starea clinică a pacientului. Cea mai eficace metodă de eliminare a lactatului și metforminei este hemodializa. Nu a fost studiată eliminarea empagliflozinului prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în tratarea diabetului zaharat, combinații de medicamente cu administrare orală pentru scăderea glicemiei, codul ATC: A10BD20.

Mecanism de acțiune

Synjardy este o combinație de două medicamente antihyperglicemice, cu mecanisme de acțiune complementare pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: empagliflozin, un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și clorhidrat de metformină, un membru al clasei biguanidelor.

Empagliflozin

Empagliflozin este un inhibitor competitiv reversibil, cu potență crescută (CI₅₀ de 1,3 nmol) și selectiv al SGLT2. Empagliflozin nu inhibă alți transportori de glucoză importanți pentru transportul glucozei în țesuturile periferice și este de 5000 ori mai selectiv pentru SGLT2, față de SGLT1, principalul transportor responsabil pentru absorbția glucozei în intestin. SGLT2 este foarte bine reprezentat la nivel renal, în timp ce reprezentarea în alte țesuturi este absentă sau foarte redusă. Acesta este responsabil, în calitate de transportor predominant, de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie, o cantitate mai mare de glucoză este filtrată și reabsorbită.

Empagliflozin ameliorează controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin scăderea reabsorbției glucozei la nivel renal. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin intermediul acestui mecanism glicozuric depinde de glicemie și de RFG. Inhibarea SGLT2 la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie duce la glicozurie excesivă. În plus, inițierea tratamentului cu empagliflozin determină creșterea excreției de sodiu, ceea ce duce la diureză osmotică și reducerea volumului intravascular.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, glicozuria a crescut imediat după administrarea primei doze de empagliflozin și este continuă în intervalul de administrare al dozelor de 24 ore. Glicozuria crescută s-a menținut la sfârșitul perioadei de tratament de 4 săptămâni cu empagliflozin 25 mg, cu valori medii de aproximativ 78 g/zi. Glicozuria crescută a determinat o scădere imediată a concentrațiilor plasmatice de glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Empagliflozin îmbunătățește atât valorile glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar, cât și pe cele postprandiale. Mecanismul de acțiune al empagliflozinului este independent de funcțiile celulelor beta și de metabolizarea insulinei și acest lucru contribuie la un risc scăzut de hipoglicemie. S-a observat o îmbunătățire a markerilor surrogat ai funcțiilor celulelor beta, incluzând Evaluarea B a modelului de homeostază [Homeostasis Model Assessment-β (HOMA-β)]. În plus, glicozuria declanșează pierderea calorică, asociată cu pierderea țesutului adipos și scăderea greutatei corporale. Glicozuria observată în cazul administrării empagliflozinului este asociată cu diureză ușoară, care poate contribui la o scădere constantă și moderată a tensiunii arteriale. Glicozuria, natriureza și diureza

osmotică observate în cazul tratamentului cu empagliflozin pot contribui la îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

Metformină

Metformina este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, care determină scăderea glicemiei bazale și postprandiale. Nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu provoacă hipoglicemie.

Metformina poate acționa prin 3 mecanisme:

- reducerea producerii de glucoză la nivel hepatic prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea absorbției și utilizării periferice a glucozei
- și prin întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen sintetazei. Metformina mărește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari de glucoză (GLUT) cunoscuți în prezent.

Independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformina prezintă efecte favorabile asupra metabolismului lipidic la om. Acest fapt a fost demonstrat în cazul administrării de doze terapeutice în cadrul unor studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformina reduce concentrațiile plasmatice de colesterol total, LDL colesterol și trigliceride.

Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemiei, cât și scăderea morbidității și mortalității de etiologie cardiovasculară sunt parte integrantă a tratamentului diabetului zaharat de tip 2.

Eficacitatea glicemică și rezultatele cardiovasculare au fost evaluate la un număr total de 10366 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 în cadrul a 9 studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă, cu durata de cel puțin 24 săptămâni; dintre aceștia, la 2950 pacienți s-a administrat empagliflozin 10 mg și la 3701 pacienți s-a administrat empagliflozin 25 mg ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină. Dintre aceștia, 266 sau 264 pacienți au fost tratați cu empagliflozin 10 mg, respectiv empagliflozin 25 mg, ca terapie adăugată la tratamentul asociat cu metformină și insulină.

Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformină, cu sau fără administrarea altor medicamente antidiabetice (pioglitazonă, o sulfoniluree, inhibitori ai DPP-4 și insulină) a determinat îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale HbA1c, glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar (FPG), greutatei corporale și tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Administrarea de empagliflozin 25 mg a dus la un procent mai mare de pacienți la care s-a atins obiectivul terapeutic privind valorile HbA1c sub 7% și la un număr mai mic de pacienți care au necesitat tratament antidiabetic de urgență, comparativ cu administrarea de empagliflozin 10 mg și placebo. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, s-au observat reduceri numerice mai mici ale HbA1c în cazul tratamentului cu empagliflozin. O valoare inițială mai mare a HbA1c a fost asociată cu o scădere mai mare a HbA1c. În plus, empagliflozinul administrat ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire a determinat scăderea mortalității de etiologie cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu boli cardiovasculare diagnosticate.

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, sulfoniluree, pioglitazonă

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, metformină și o sulfoniluree sau pioglitazonă și metformină a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$) a HbA1c și a greutatei corporale, comparativ cu placebo (Tabelul 3). În plus, acesta a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG și a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, comparativ cu placebo.

În faza de extensie dublu-orb, controlată cu placebo, a acestor studii, scăderile HbA1c, greutateii corporale și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din cadrul studiilor de 24 săptămâni, controlate cu placebo

Terapie adăugată la tratamentul cu metformină^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,94	7,86
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7%²			
N	207	217	213
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	79,73	81,59	82,21
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
TA sistolică (mmHg)²			
Valoare inițială (medie)	128,6	129,6	130,0
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Terapie adăugată la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	8,15	8,07	8,10
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7%²			
N	225	225	216
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	76,23	77,08	77,50
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216

TA sistolică (mmHg)²			
Valoare inițială (medie)	128,8	128,7	129,3
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Terapie adăugată la tratamentul cu pioglitazonă + metformină^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	8,15	8,07	8,10
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7 % cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7%²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	79,45	79,44	80,98
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,40	-1,74	-1,59
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
TA sistolică (mmHg)^{2, 3}			
Valoare inițială (medie)	125,5	126,3	126,3
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,8	-3,5	-3,3
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 95%)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

^b Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformină (SCA, LOCF)

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

² Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

³ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

* valoare $p < 0,0001$

** valoare $p < 0,01$

Empagliflozin în asociere cu metformină la pacienții care nu au utilizat anterior tratament

A fost efectuat un studiu cu protocol factorial, cu durata de 24 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța empagliflozinului la pacienții care nu au utilizat anterior acest medicament. Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformină (5 mg și 500 mg; 5 mg și 1000 mg; 12,5 mg și 500 mg și 12,5 mg și 1000 mg de două ori pe zi) a generat îmbunătățiri semnificative statistice ale HbA1c (Tabelul 4) și a dus la o reducere mai mare a FPG (comparativ cu componentele individuale) și a greutății corporale (comparativ cu metformina).

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate la 24 săptămâni, în care se compară asocierea empagliflozin plus metformină cu componentele individuale^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformină ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Fără Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Fără Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Valoarea inițială (medie)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparație cu empa (Î 95%) 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)			
Comparație cu met (Î 95%) 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 = metformină; empa = empagliflozin

¹ medie ajustată cu valoarea inițială

^a Analizele au fost efectuate pe un set complet de analiză (SCA) folosind o abordare bazată pe cazurile observate (CO)

^b Administrat în două doze egale pe zi, în cazul administrării împreună cu metformina

^c Administrat în două doze egale pe zi

*p≤0,0062 pentru HbA1c

Empagliflozin la pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptină

La pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptină 5 mg, tratamentul cu ambele doze de empagliflozin 10 mg sau 25 mg a determinat reduceri semnificative statistice ($p < 0,0001$) ale HbA1c și greutateii corporale, comparativ cu placebo (Tabelul 5). În plus, acesta a determinat reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale FPG, tensiunii arteriale sistolice și diastolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate ale unui studiu cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo la pacienți controlați inadecvat cu metformină și linagliptină 5 mg

Terapie adăugată la tratamentul cu metformină și linagliptină 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valoarea inițială (medie)	7,96	7,97	7,97
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,14	-0,65	-0,56
Diferența față de placebo (ÎÎ 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacienți (%) care au atins HbA1c <7% cu o valoare inițială a HbA1c ≥7%²			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Greutate corporală (kg)³			
Valoarea inițială (medie)	82,3	88,4	84,4
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Diferența față de placebo (ÎÎ 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
TA sistolică (mmHg)⁴			
Valoarea inițială (medie)	130,1	130,4	131,0
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Diferența față de placebo (ÎÎ 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Medie ajustată cu valoarea inițială

² Nu s-a evaluat semnificația statistică; nu face parte din procedura de testare secvențială pentru criteriile de evaluare secundare

³ Modelul mixt cu măsurători repetate (MMRM) pe SCA a inclus valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc (MDRD), regiunea geografică, vizita, tratamentul și tratamentul în funcție de situația constatată la vizită. Pentru greutate a fost inclusă greutatea inițială.

⁴ MMRM a inclus valoarea inițială a TA sistolice și valoarea inițială a HbA1c drept covariabile liniare și valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică, tratamentul, vizita și tratamentul în funcție de situația constatată la vizită ca parametrii fișii.

⁵ Pacienților randomizați în grupul cu utilizare de placebo li s-a administrat placebo și linagliptină 5 mg ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu metformină

⁶ Pacienților randomizați în grupurile de tratament cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg li s-a administrat empagliflozin 10 mg sau 25 mg și linagliptină 5 mg ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu metformină

*Valoare p<0,0001

La un subgrup prespecificat de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c mai mare sau egală cu 8,5%, reducerea față de valoarea inițială a HbA1c a fost de -1,3% în cazul empagliflozin 10 mg sau 25 mg, la 24 săptămâni (p<0,0001), comparativ cu placebo.

Date privind tratamentul de 24 de luni cu empagliflozin ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, comparativ cu glimepiridă

În cadrul unui studiu care a comparat eficacitatea și siguranța empagliflozin 25 mg față de glimepiridă (până la 4 mg pe zi) la pacienți cu un control glicemic inadecvat cu monoterapia cu metformină, tratamentul zilnic cu empagliflozin a dus la o scădere mai mare a HbA1c (Tabelul 6) și la o scădere

semnificativă clinic a FPG, comparativ cu glimepirida. Empagliflozin administrat zilnic a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a greutateii corporale, a tensiunii arteriale sistolice și diastolice și la reducerea semnificativă din punct de vedere statistic a procentului de pacienți cu evenimente de hipoglicemie, comparativ cu glimepirida (2,5% pentru empagliflozin, 24,2% pentru glimepiridă, $p < 0,0001$).

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 104 în cadrul unui studiu controlat prin substanță activă, în care s-a comparat empagliflozin cu glimepiridă ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepiridă^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	7,92	7,92
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,66	-0,55
Diferență față de glimepiridă ¹ (ÎI 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c $\geq 7\%$²	33,6	30,9
N	765	780
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	82,52	83,03
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,12	1,34
Diferență față de glimepiridă ¹ (ÎI 97,5 %)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
TA sistolică (mmHg)³		
Valoare inițială (medie)	133,4	133,5
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,1	2,5
Diferență față de glimepiridă ¹ (ÎI 97,5 %)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

^b Până la 4 mg glimepiridă

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

² Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

³ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

* valoare $p < 0,0001$ pentru non-inferioritate și valoare $p = 0,0153$ pentru superioritate

** valoare $p < 0,0001$

Terapie adăugată la terapia cu insulină

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină în asociere cu metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 de săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni și al ultimelor 12 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unor valori ale glicemiei preprandiale < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] și ale glicemiei postprandiale < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] între săptămânile 19 și 40.

În săptămâna 18, empagliflozin a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c, comparativ cu placebo (Tabelul 7).

În săptămâna 52, tratamentul cu empagliflozin a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c și o economisire a insulinei, comparativ cu placebo și la o scădere a greutateii corporale.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 52 în cadrul unui studiu controlat cu placebo, efectuat cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină în asociere cu metformină

	Placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) în săptămâna 18^a			
Valoare inițială (medie)	8,29	8,42	8,29
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) în săptămâna 52^b			
Valoare inițială (medie)	8,26	8,43	8,38
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7% în săptămâna 52^{b, 2}			
	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Doza de insulină (UI/zi) în săptămâna 52^{b, 3}			
Valoare inițială (medie)	91,01	91,77	90,22
Modificare față de valoarea inițială ¹	12,84	0,22	-2,25
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Greutate corporală (kg) în săptămâna 52^b			
Valoare inițială (medie)	97,78	98,86	94,93
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,42	-2,47	-1,94
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformină (SCA, LOCF)

^b Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformină (Persoane care au completat PPS, LOCF)

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

² Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

³ Săptămânile 19-40: regim terapeutic până la obținerea obiectivului terapeutic (treat-to-target) pentru ajustarea dozei de insulină în vederea obținerii valorilor țintă predefinite ale glicemiei (preprandială < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandială < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* valoare p = 0,0005

** valoare p < 0,005

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală în asociere cu metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 78 de săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unei valori FPG < 110 mg/dl în următoarele 60 săptămâni.

În săptămâna 18, empagliflozin a determinat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c. Un procent mai mare de pacienți tratați cu empagliflozin și care aveau o valoare inițială a HbA1c $\geq 7,0\%$ au obținut o valoare țintă a HbA1c < 7%, comparativ cu placebo (Tabelul 8).

La 78 de săptămâni, scăderea HbA1c și efectul empagliflozin de economisire a insulinei au fost menținute. În plus, empagliflozin a determinat o scădere a FPG, a greutății corporale și a tensiunii arteriale.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 78 în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală în asociere cu metformină^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) în săptămâna 18			
Valoare inițială (medie)	8,02	8,21	8,35
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	8,03	8,24	8,29
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Doza de insulină bazală (UI/zi) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	49,61	47,25	49,37
Modificare față de valoarea inițială ¹	4,14	-2,07	-0,28
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Analiza de subgrup pentru setul complet de analiză (SCA) pentru pacienți cu tratament inițial suplimentar cu metformină - Subiecți care au încheiat studiul utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de tratamentul antidiabetic de urgență

¹ medie ajustată pentru valoarea inițială

* valoare $p < 0,0001$

** valoare $p \leq 0,025$

Empagliflozin și linagliptin ca terapie adăugată la tratamentul metformină

În cadrul unui studiu dublu-orb la pacienți cu control glicemic inadecvat, tratamentul cu o durată de 24 săptămâni cu ambele doze de empagliflozin și linagliptină, administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină a determinat reduceri semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$) ale HbA1c (modificare față de valoarea inițială de -1,08% pentru empagliflozin 10 mg și linagliptină 5 mg, -1,19% pentru empagliflozin 25 mg și linagliptină 5 mg, -0,70% pentru linagliptină 5 mg). Comparativ cu doza de linagliptină 5 mg, ambele doze de empagliflozin administrate în asociere cu linagliptină 5 mg au determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a FPG și a

tensiunii arteriale. Ambele doze au determinat scăderi similare, semnificative din punct de vedere statistic, ale greutatei corporale, exprimate în kg și ca modificare procentuală. Un procent mai mare de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 7,0\%$ și tratați cu empagliflozin și linagliptină au obținut o valoare țintă a HbA1c $< 7\%$, comparativ cu linagliptină 5 mg. Reducerile HbA1c semnificative din punct de vedere clinic au fost menținute timp de 52 săptămâni.

Empagliflozin administrat de două ori pe zi față de o dată pe zi ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină

Eficacitatea și siguranța empagliflozin administrat ca terapie adăugată de două ori pe zi, față de o dată pe zi (doză zilnică de 10 mg și 25 mg), la pacienți cu control glicemic insuficient în cadrul monoterapiei cu metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, toate tratamentele cu empagliflozin au dus la o scădere semnificativă a HbA1c față de valoarea inițială (medie generală 7,8%), comparativ cu placebo. Schemele terapeutice cu empagliflozin administrat de două ori pe zi ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină au determinat reduceri comparabile ale HbA1c, față de schemele terapeutice cu administrare o doză pe zi, cu o diferență de tratament privind reducerile HbA1c de la momentul inițial până în săptămâna 16 de $-0,02\%$ (ÎI 95% $-0,16, 0,13$) pentru doza de empagliflozin 5 mg administrată de două ori pe zi, față de doza de empagliflozin 10 mg administrată o dată pe zi, și de $-0,11\%$ (ÎI 95% $-0,26, 0,03$) pentru doza de empagliflozin 12,5 mg administrată de două ori pe zi, față de doza de empagliflozin 25 mg administrată o dată pe zi.

Rezultate cardiovasculare

Studiul dublu-orb, controlat cu placebo EMPA-REG OUTCOME a comparat dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg cu placebo, ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată. Un număr total de 7020 de pacienți (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) au fost tratați și urmăriți pe o perioadă mediană de 3,1 ani. Vârsta medie a fost de 63 ani, valoarea medie a HbA1c a fost de 8,1% și 71,5% dintre subiecți au fost de sex masculin. La momentul inițial, 74% dintre pacienți erau tratați cu metformină, 48% cu insulină și 43% cu o sulfoniluree. Aproximativ jumătate dintre pacienți (52,2%) aveau o valoare a RFG de 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m² și 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m².

În săptămâna 12, s-a observat o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c în comparație cu valoarea inițială de 0,11% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, de 0,65% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 10 mg și de 0,71% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 25 mg. După primele 12 săptămâni, controlul glicemiei a fost optimizat, independent de tratamentul de investigație. Prin urmare, efectul a fost atenuat în săptămâna 94, cu o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c de 0,08% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, de 0,50% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 10 mg și de 0,55% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 25 mg.

Empagliflozinul a fost superior din punct de vedere al profilaxiei pe baza criteriului principal de evaluare combinat, compus din decese de etiologie cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal, comparativ cu placebo. Efectul tratamentului a avut la bază o reducere semnificativă a deceselor de etiologie cardiovasculară, fără nicio modificare semnificativă a incidenței infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal. Scăderea numărului de decese de etiologie cardiovasculară a fost comparabilă pentru empagliflozin 10 mg și 25 mg (Figura 1) și a fost confirmată de o rată îmbunătățită a supraviețuirii generale (Tabelul 9). Efectul empagliflozinului asupra obiectivului primar compozit format din deces de etiologie CV, IM neletal sau accident vascular cerebral neletal a fost în mare măsură independent de controlul glicemic sau de funcția renală (RFG) și a fost în general uniform în cadrul categoriilor RFG, până la valoarea limită inferioară a RFG de 30 ml/min/1,73 m² în cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME.

Eficacitatea în profilaxia mortalității de etiologie cardiovasculară nu a fost stabilită concludent la pacienții care utilizează empagliflozin concomitent cu inhibitori ai DPP-4 sau la pacienții de rasă neagră, întrucât reprezentarea acestor grupuri în studiul EMPA-REG OUTCOME a fost limitată.

Tabelul 9: Efectul tratamentului pe baza criteriului principal de evaluare compus, componentelor acestuia și mortalității^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Timpul până la primul eveniment de deces CV, IM neletal sau accident vascular cerebral neletal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valoarea p pentru superioritate		0,0382
Deces CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valoarea p		<0,0001
IM neletal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valoarea p		0,2189
AVC neletal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valoarea p		0,1638
Mortalitatea de orice cauză N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valoarea p		<0,0001
Mortalitatea non-CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, IM = infarct miocardic

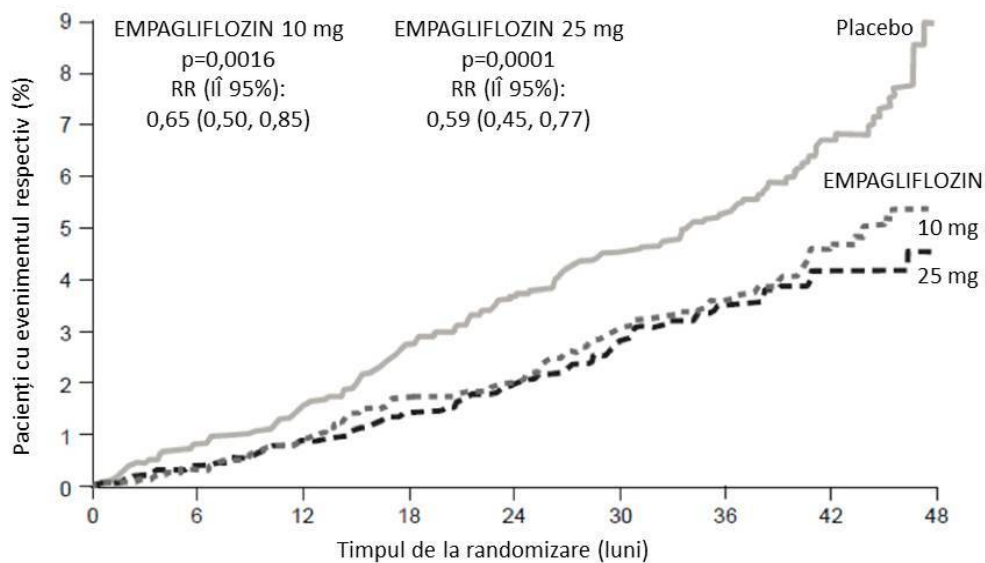
^a Setul tratat (ST), adică pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu

^b Date cumulate pentru dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg

* De la momentul includerii datelor din cadrul studiului într-o analiză intermediară, a fost aplicat un interval de încredere de 95,02%, care corespunde unei valori p sub 0,0498 pentru semnificație.

Figura 1 Timpul până la apariția decesului de etiologie cardiovasculară în studiul EMPA-REG OUTCOME

Dozele individuale de empagliflozin comparativ cu placebo



Nr. pacienți cu risc	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Insuficiență cardiacă ce necesită spitalizare

În studiul EMPA-REG OUTCOME, empagliflozinul a redus riscul de insuficiență cardiacă ce necesită spitalizare, comparativ cu placebo (empagliflozin 2,7 %; placebo 4.1 %; RR 0,65, Î 95% 0,50, 0,85).

Nefropatie

În studiul EMPA-REG OUTCOME, pentru timpul până la primul eveniment de nefropatie, RR a fost 0,61 (Î 95% 0,53, 0,70) pentru empagliflozin (12,7%), comparativ cu placebo (18,8%).

În plus, empagliflozinul a prezentat o incidență mai crescută (RR 1,82, Î 95% 1,40, 2,37) a valorilor normale ale albuminuriei sau microalbuminuriei susținute (49,7%) la pacienții cu macroalbuminurie la momentul inițial, comparativ cu placebo (28,8%).

Valorile glicemiei la 2 ore postprandial

Tratamentul cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină sau la tratamentul cu metformină în asociere cu o sulfoniluree a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a glicemiei la 2 ore postprandial (testul de toleranță la mese) la 24 de săptămâni (terapie adăugată la tratamentul cu metformină - placebo: +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl; terapie adăugată la tratamentul cu metformină în asociere cu o sulfoniluree - placebo: -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pacienți cu valoare inițială a HbA1c $\geq 9\%$

În cadrul unei analize prespecificate la subiecți cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 9,0\%$, tratamentul cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină a dus la reduceri semnificative din punct de vedere statistic ale valorilor HbA1c în săptămâna 24 (modificarea

medie ajustată față de valoarea inițială de -1,49% pentru empagliflozin 25 mg, -1,40% pentru empagliflozin 10 mg și 0,44% pentru placebo).

Greutate corporală

În cadrul unei analize cumulate prespecificate a datelor din 4 studii controlate cu placebo (68% din numărul total de pacienți utilizau un tratament de fond cu metformină), tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere a greutății corporale (-2,04 kg pentru empagliflozin 10 mg, -2,26 kg pentru empagliflozin 25 mg și -0,24 kg pentru placebo) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52 (-1,96 kg pentru empagliflozin 10 mg, -2,25 kg pentru empagliflozin 25 mg și -0,16 kg pentru placebo).

Tensiune arterială

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, la care au participat pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială, cărora li se administrau tratamente cu un medicament antidiabetic diferit și până la 2 medicamente antihipertensive. Tratamentul cu empagliflozin o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c și ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în interval de 24 ore, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (Tabelul 10). Tratamentul cu empagliflozin a dus la scăderi ale valorilor TAS și TAD în poziție șezândă.

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 12 în cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat cu empagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și tensiune arterială necontrolată^a

	Placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) în săptămâna 12¹			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,87	7,92
Modificare față de valoarea inițială ²	0,03	-0,59	-0,62
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 95%) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
TAS în decurs de 24 ore în săptămâna 12³			
Valoare inițială (medie)	131,72	131,34	131,18
Modificare față de valoarea inițială ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Diferență față de placebo ⁴ (ÎI 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
TAD în decurs de 24 ore în săptămâna 12³			
Valoare inițială (medie)	75,16	75,13	74,64
Modificare față de valoarea inițială ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Diferență față de placebo ⁵ (ÎI 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Set complet de analiză (SCA)

¹ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență

² Medie ajustată pentru valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

³ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență sau modificarea tratamentului antihipertensiv de urgență cenzurat

⁴ Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAS, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

⁵ Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAD, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

* valoare $p < 0,0001$

** valoare $p < 0,001$

Într-o analiză cumulată prespecificată a datelor din 4 studii controlate cu placebo, tratamentul cu empagliflozin (68% din numărul total de pacienți utilizau un tratament de fond cu metformină) a determinat o scădere a tensiunii arteriale sistolice (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg), comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) și a tensiunii arteriale diastolice (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg), comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52.

Metformină

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului intensiv al glicemiei în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformină după eșecul administrării numai a regimului dietetic a demonstrat următoarele:

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație legată de diabetul zaharat în grupul de tratament cu metformină (29,8 evenimente/1000 ani-pacient), comparativ cu grupul care a urmat doar regimul dietetic (43,3 evenimente/1000 ani-pacient), $p= 0,0023$, și față de grupele de tratament în asociere cu sulfoniluree și grupul cu monoterapie cu insulină (40,1 evenimente/1000 ani-pacient), $p= 0,0034$.
- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice caz de mortalitate legată de diabetul zaharat: metformină 7,5 evenimente/1000 ani-pacient, doar regim dietetic 12,7 evenimente/1000 ani-pacient, $p= 0,017$.
- o reducere semnificativă a riscului absolut privind mortalitatea globală: metformină 13,5 evenimente/1000 ani-pacient, doar regimul dietetic 20,6 evenimente/1000 ani-pacient, ($p= 0,011$) și față de grupele de tratament în asociere cu sulfoniluree și grupul cu monoterapie cu insulină 18,9 evenimente/1000 ani-pacient, $p= 0,021$.
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente/1000 ani-pacient), doar regimul dietetic 18 evenimente/1000 ani-pacient, ($p= 0,01$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Synjardy la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Synjardy

Rezultatele studiilor de bioechivalență la subiecți sănătoși au demonstrat bioechivalența dintre comprimatele cu combinație fixă de Synjardy (empagliflozin/clorhidrat de metformină) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg, și 12,5 mg/1000 mg și administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

Administrarea de empagliflozin/metformină 12,5 mg/1000 mg împreună cu alimente a determinat o scădere cu 9% a ASC și o scădere cu 28% a C_{max} pentru empagliflozin, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Pentru metformină, ASC a scăzut cu 12% iar C_{max} a scăzut cu 26% comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra empagliflozinului și metforminei nu este considerat relevant din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, având în vedere recomandarea ca metformina să fie administrată împreună cu alimente, s-a propus ca Synjardy să fie administrat, de asemenea, împreună cu alimente.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecărei substanțe active prezente în Synjardy.

Empagliflozin

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale empagliflozinului au fost caracterizate pe larg la voluntari sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală, empagliflozin a fost absorbit rapid, cu concentrații plasmatice maxime care au apărut la un t_{max} median de 1,5 ore după administrarea dozei. Ulterior, concentrațiile plasmatice au scăzut în mod bifazic, cu o fază de distribuție rapidă și o fază terminală relativ lentă. Valorile medii ale ASC și C_{max} plasmatice la starea de echilibru au fost de 1870 nmol x oră/l și de 259 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 10 mg o dată pe zi și de 4740 nmol x oră/l și de 687 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 25 mg o dată pe zi. Expunerea sistemică la empagliflozin a crescut proporțional cu doza. Parametrii farmacocineticii ai empagliflozinului au fost similari după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru, ceea ce sugerează o farmacocinetică liniară în raport cu timpul. Nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica empagliflozinului între voluntarii sănătoși și pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Farmacocinetica empagliflozin 5 mg administrat de două ori pe zi și empagliflozin 10 mg administrat o dată pe zi a fost comparată la subiecți sănătoși. Expunerea globală (ASC_{ss}) la empagliflozin pe o perioadă de 24 ore, în care doza de empagliflozin 5 mg a fost administrată de două ori pe zi, a fost similară cu cea la doza de empagliflozin 10 mg, administrată o dată pe zi. După cum se preconizează, doza de empagliflozin 5 mg administrată de două ori pe zi a determinat o valoare mai scăzută a C_{max} și concentrații plasmatice minime (C_{min}) ale empagliflozin mai mari, comparativ cu empagliflozin 10 mg administrat o dată pe zi.

Administrarea empagliflozinului 25 mg după o masă hiperlipidică și hipercalorică a determinat o expunere ușor mai mică; valoarea ASC a scăzut cu aproximativ 16%, iar valoarea C_{max} cu aproximativ 37%, comparativ cu starea de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra farmacocineticii empagliflozinului nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic, iar empagliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente. Rezultate similare au fost obținute atunci când comprimatele de Synjardy cu combinație fixă (empagliflozin/metformină) au fost administrate cu o masă hiperlipidică și hipercalorică.

Distribuție

S-a estimat că volumul de distribuție aparent la starea de echilibru este de 73,8 l pe baza analizei farmacocinetice a populației. După administrarea de empagliflozin marcat [^{14}C] sub forma unei soluții orale la voluntari sănătoși, distribuția la nivelul eritrocitelor a fost de aproximativ 37%, iar legarea de proteinele plasmatice a fost de 86%.

Metabolizare

În plasma umană nu au fost detectați metaboliți majori ai empagliflozinului, definiți prin cel puțin 10% din materialul legat de medicamentul total, iar metaboliții cei mai numeroși au fost trei glucuroconjuguați (2-, 3- și 6-O glucuroconjugat). Studiile *in vitro* au sugerat că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuroconjugarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 și UGT1A9.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că timpul de înjumătățire terminal aparent prin eliminare al empagliflozinului este de 12,4 ore, iar clearance-ul oral aparent este de 10,6 l/oră. Clearance-ul oral al empagliflozinului a prezentat variabile interindividuale și variabile reziduale de 39,1% și, respectiv, de 35,8%. În cazul administrării dozei o dată pe zi, concentrațiile plasmatice ale

empagliflozinului la starea de echilibru au fost atinse până la momentul utilizării celei de a cincea doze. La starea de echilibru a fost observată o acumulare de până la 22%, compatibilă cu timpul de înjumătățire, care corespunde valorii ASC plasmatică. După administrarea orală a unei doze de empagliflozin marcat [¹⁴C] la voluntari sănătoși, aproximativ 96% din cantitatea de medicament marcat radioactiv a fost excretată prin materiile fecale (41%) sau urină (54%). Cea mai mare parte a cantității de medicament marcat radioactiv recuperate în materiile fecale a fost sub formă de medicament inițial nemodificat și aproximativ jumătate din cantitatea de medicament marcat radioactiv excretată în urină a fost sub formă de medicament inițial nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei <30 - <90 ml/min) și la pacienții cu insuficiență renală/boală renală în stadiu terminal (BRST), valoarea ASC a empagliflozinului a crescut cu aproximativ 18%, 20%, 66% și, respectiv, 48%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică maxime ale empagliflozinului au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată și insuficiență renală gravă/BRST comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică maxime ale empagliflozinului au fost cu aproximativ 20% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Analiza farmacocinetică a populației a indicat o scădere a clearance-ului oral aparent al empagliflozinului pe măsura scăderii clearance-ului creatininei, ceea ce a dus la o creștere a expunerii la medicament.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă conform clasificării Child-Pugh, valoarea ASC a empagliflozinului a crescut cu aproximativ 23%, 47% și 75%, iar valoarea C_{max} cu aproximativ 4%, 23% și, respectiv, 48%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Indice de masă corporală

Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației. În această analiză, s-a estimat că valoarea ASC este cu 5,82%, 10,4% și 17,3% mai mică la subiecții cu un IMC de 30, 35 și, respectiv, 45 kg/m², comparativ cu subiecții cu un indice de masă corporală de 25 kg/m².

Sex

Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

Rasă

În cadrul analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că ASC este cu 13,5% mai mare la asiaticii cu un indice de masă corporală de 25 kg/m² comparativ cu non-asiaticii cu același indice de masă corporală.

Vârștici

Vârșta nu a prezentat un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

Copii și adolescenți

Un studiu de fază 1 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamia empagliflozinului (5 mg, 10 mg și 25 mg) la copii și adolescenți cu vârște cuprinse între ≥ 10 și < 18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți.

Metformină

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformină, t_{max} a fost atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului care conține clorhidrat de metformină 500 mg sau 850 mg este de aproximativ 50-60 % la subiecții sănătoși. După administrarea orală a unei doze, fracția neabsorbită regăsită în materii fecale a fost de 20-30 %. După administrarea pe cale orală, absorbția metforminei este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminei nu este liniară. La dozele și schemele terapeutice recomandate pentru metformină, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24 până la 48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 microgram/ml. În cadrul studiilor clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de metformină nu au depășit 5 micrograme/ml, chiar și la doze maxime.

Alimentele au scăzut gradul de absorbție și au provocat o ușoară întârziere a absorbției metforminei. În urma administrării unei doze de clorhidrat de metformină 850 mg, au fost observate o scădere a concentrației plasmatice maxime cu 40%, o scădere a ASC cu 25% și o prelungire cu 35 minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor scăderi.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformina se descompune la nivelul eritrocitelor. Concentrația maximă în sânge este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp. Cel mai probabil, globulele roșii reprezintă un compartiment de distribuție secundar. Volumul de distribuție mediu (V_d) este cuprins între 63 și 276 l.

Metabolizare

Metformina se excretă nemodificată în urină. Nu au fost identificați metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este >400 ml/min, ceea ce indică faptul că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Atunci când funcția renală este afectată, clearance-ul renal este scăzut în raport cu cel al creatininei și prin urmare timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice de metformină.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: după administrarea unor doze unice de clorhidrat de metformină 500 mg, pacienții copii și adolescenți au prezentat un profil farmacocinetic similar celui observat la pacienții adulți.

Studiu cu doze repetate: după administrarea unor doze repetate de 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile la pacienți copii și adolescenți, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (ASC_{0-t}) au fost cu aproximativ 33% și, respectiv, 40% mai mici, comparativ cu pacienții adulți cu diabet la care s-au administrat doze repetate de 500 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile. Având în vedere faptul că doza este ajustată treptat în mod individual, în funcție de controlul glicemic, acest fapt are relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Empagliflozin și metformină

S-au efectuat studii privind toxicitatea generală la șobolan, cu o durată de până la 13 săptămâni, în care s-a administrat asocierea de empagliflozin și metformină; aceste studii nu au evidențiat alte

organe țintă în comparație cu administrarea de empagliflozin sau metformină în monoterapie. Unele răspunsuri au fost mărite prin administrarea tratamentului în asociere, de exemplu efectele asupra fiziologiei renale, echilibrului electrolitic și statusului acido-bazice. Totuși, numai hipocloremia a fost considerată ca reacție adversă la expuneri aproximativ de 9 și de 3 ori mai mari față de expunerea ASC clinică la doza maximă recomandată de empagliflozin și, respectiv, metformină.

Un studiu privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de șobolan nu a indicat un efect teratogen care să poată fi atribuit administrării empagliflozin și metformină în asociere, la expuneri de aproximativ 14 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la empagliflozin asociată cu doza maximă și de 4 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la metformină asociată cu doza de 2000 mg.

Empagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce.

În studiile privind toxicitatea pe termen lung la rozătoare și câini, semnele de toxicitate au fost observate la expuneri egale cu sau de cel puțin 10 ori mai mari decât cele determinate de doza clinică de empagliflozin. Majoritatea efectelor toxice au fost în concordanță cu proprietățile farmacologice secundare legate de eliminarea glucozei prin urină și dezechilibrele electrolitice, incluzând scăderea greutatei și adipozității corporale, creșterea consumului de alimente, diaree, deshidratare, scăderea glicemiei și creșteri ale altor parametri serici care reflectă creșterea metabolismului proteic și a gluconeogenezei, modificări urinare precum poliurie și glicozurie și modificări microscopice, incluzând mineralizare la nivelul rinichilor și în unele țesuturi moi și vasculare. Dovezile microscopice ale exagerării efectelor farmacologice observate la nivel renal la unele specii au inclus dilatație tubulară și mineralizare tubulară și pelvină la valori de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la empagliflozin asociată cu doza de 25 mg.

Empagliflozin nu este genotoxic.

În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea, empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șobolan atunci când s-au administrat doze de până la 700 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 72 de ori mai mari decât expunerea ASC clinică maximă la empagliflozin. La șobolanii masculi s-au observat leziuni proliferative vasculare benigne legate de tratament (hemangioame) la nivelul ganglionului limfatic mezenteric la dozele maxime, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 26 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Au fost observate tumori ale celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor cu o incidență mai mare la șobolani la doze de 300 mg/kg/zi și peste, dar nu la doze de 100 mg/kg/zi, care corespund unor expuneri de aproximativ 18 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Ambele tumori sunt frecvente la șobolani, dar este puțin probabil să fie relevante la om.

Empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șoarece atunci când s-au administrat doze de până la 1000 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 62 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. La șoarecii masculi, empagliflozin a indus tumori renale la doze de 1000 mg/kg/zi, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 11 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Modalitatea de acțiune a acestor tumori este dependentă de predispoziția naturală a șoarecilor masculi pentru patologie renală și de o cale metabolică care nu este caracteristică pentru om. Tumorile renale la șoarecele mascul nu sunt considerate relevante la om.

La expuneri care depășeau în mod suficient expunerea la om după administrarea de doze terapeutice, empagliflozin nu a produs efecte adverse asupra fertilității sau a dezvoltării embrionare precoce. Empagliflozin administrat în timpul perioadei de organogeneză nu a fost teratogen. Numai la doze maternotoxice, empagliflozin a provocat totodată curbarea oaselor membrilor la șobolan și creșteri ale avorturilor spontane embriofetale la iepure.

În cadrul studiilor privind toxicitatea pre- și postnatală la șobolani, s-a observat un câștig ponderal redus al puilor la expuneri maternelor de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Aceste efecte nu au fost observate la expuneri sistemice egale cu expunerea clinică maximă la empagliflozin. Nu este clară relevanța acestor date la om.

În cadrul unui studiu privind toxicitatea juvenilă la șobolan, la administrarea empagliflozin din a 21-a până în a 90-a zi după naștere, o dilatație renală tubulară și pelvină de natură non-adversă, de intensitate minimă spre ușoară, a fost observată la șobolanii tineri numai la o doză de 100 mg/kg/zi, adică aproximativ de 11 ori doza clinică maximă de 25 mg. Aceste modificări nu au fost observate după 13 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Metformină

Datele preclinice pentru metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere. La doze de 500 mg/kg/zi administrate la șobolani Wistar Hannover, asociate cu doze de metformină de 7 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO), a fost observată teratogenitatea metforminei, manifestată în principal prin creșterea numărului de malformații scheletice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate și Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Amidon de porumb
Copovidonă (valoare K nominală 28)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol (400)
Dioxid de titan (E171)
Talc
Oxid galben de fer (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate și Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Amidon de porumb
Copovidonă (valoare K nominală 28)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol (400)
Dioxid de titan (E171)
Talc

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate cu doze unitare din PVC/PVDC/aluminiu.

Mărimi de ambalaj de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate și ambalaje multiple care conțin 120 (2 ambalaje de 60 x 1), 180 (2 ambalaje de 90 x 1) și 200 (2 ambalaje de 100 x 1) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Germania

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 mai 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 1 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.