

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

### Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

### Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

### Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety

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

### Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety

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

### Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety

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

### Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

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

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

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

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

*U pacientů přecházejících ze samostatných tablet empagliflozinu a metforminu*

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

Pro různé dávky metforminu je přípravek Synjardy k dispozici v silách 5 mg empagliflozinu s 850 mg metformin-hydrochloridu, 5 mg empagliflozinu s 1 000 mg metformin-hydrochloridu, 12,5 mg empagliflozinu s 850 mg metformin-hydrochloridu a 12,5 mg empagliflozinu s 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

#### Zvláštní populace

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravku s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

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

Tabulka 1: Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60-89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Maximální denní dávka je 25 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Empagliflozin nesmí být nasazen. Dávku je třeba upravit na maximální denní dávku 10 mg nebo dávku na této hladině udržovat.
30-44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Empagliflozin se nedoporučuje.
<30	Metformin je kontraindikován.	Empagliflozin se nedoporučuje.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Starší pacienti*

Vzhledem k mechanismu účinku povede snížená funkce ledvin ke snížení glykemické účinnosti empagliflozinu. Jelikož je metformin vylučován ledvinami a u starších pacientů existuje vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba přípravek Synjardy u těchto pacientů používat s opatrností. Obzvláště u starších pacientů je třeba sledovat funkci ledvin jako pomoc při prevenci laktátové acidózy spojené s metforminem (viz body 4.3 a 4.4). U pacientů ve věku 75 let a starších je nutné brát v úvahu zvýšené riziko hypovolemie (viz body 4.4 a 4.8). Vzhledem k omezené terapeutické zkušenosti s empagliflozinem u pacientů ve věku 85 let a starších se zahájení terapie u této populace nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Obecné

Přípravek Synjardy se neuzívá u pacientů s diabetem I. typu.

##### Diabetická ketoacidóza

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

Riziko diabetické ketoacidózy je nutno zvažovat v případě nespecifických symptomů, jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolest břicha, nadměrná žízeň, problémy s dýcháním, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě výskytu těchto symptomů je pacienty třeba bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřit na přítomnost ketoacidózy.

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

Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu empagliflozinem znovu zahájit.

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

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

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

Bezpečnost a účinnost empagliflozinu u pacientů s diabetem I. typu nebyla dosud stanovena a empagliflozin se k léčbě pacientů s diabetem I. typu nesmí používat. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem I. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

##### Laktátová acidóza

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

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

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně

jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

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

#### Podávání jódových kontrastních látek

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

#### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Přípravek Synjardy je kontraindikován u pacientů s GFR  $< 30$  ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

#### Funkce srdce

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

#### Porucha funkce jater

V klinických studiích byly u pacientů léčených empagliflozinem hlášeny případy poruchy funkce jater. Kauzální souvislost mezi empagliflozinem a poruchou funkce jater nebyla dosud stanovena.

#### Operace

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

#### Riziko hypovolemie

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

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

#### Infekce močových cest

V souhrnu placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích v délce trvání 18 až 24 týdnů byla celková frekvence infekcí močových cest hlášených jako nežádoucí příhoda vyšší u pacientů léčených empagliflozinem v dávce 10 mg společně s metforminem v porovnání s pacienty na placebo nebo na empagliflozinu 25 mg společně s metforminem (viz bod 4.8). Frekvence komplikovaných infekcí močových cest (včetně závažných infekcí močových cest, pyelonefritidy nebo urosepsy) byla obdobná u pacientů léčených empagliflozinem a pacientů na placebo. U pacientů s komplikovanými infekcemi močových cest je však třeba zvážit přechodné přerušení léčby.

### Amputace dolní končetiny

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

### Zvýšený hematokrit

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

### Starší pacienti

Účinnost empagliflozinu na vylučování glukózy ledvinami je spojena s osmotickou diurézou, která by mohla ovlivnit stav hydratace. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Proto je nutné věnovat zvláštní pozornost příjmu tekutin v případě souběžného podávání léčivých přípravků, které mohou vést k hypovolemii (např. diuretika, ACE inhibitory). Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Zahájení terapie u této populace se nedoporučuje (viz bod 4.2).

### Srdeční selhání

Zkušenost u třídy I-II podle New York Heart Association (NYHA) je omezená a z klinických studií není k dispozici žádná zkušenost s empagliflozinem u NYHA tříd III a IV. Ve studii EMPA-REG OUTCOME udávalo 10,1 % pacientů srdeční selhání v anamnéze. Snížení kardiovaskulárních úmrtí u těchto pacientů bylo srovnatelné s celkovou hodnocenou populací.

### Laboratorní vyšetření moči

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

### Empagliflozin

#### Farmakodynamické interakce

##### *Diuretika*

Vzhledem k tomu, že přípravek Synjardy obsahuje empagliflozin, může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

##### *Inzulin a inzulinová sekretagoga*

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

#### Farmakokinetické interakce

##### *Účinky dalších léčivých přípravků na empagliflozin*

Údaje získané *in vitro* naznačují, že primární cestou metabolismu empagliflozinu u lidí je glukuronidace uridin-5-difosfát glukuronosyltransferázami UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 a UGT2B7. Empagliflozin je substrátem lidských transportérů organických iontů OAT3, OATP1B1 a OATP1B3,

avšak nikoli OAT1 a OCT2. Empagliflozin je substrátem glykoproteinu P (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP).

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

Vliv indukce UGT na empagliflozin nebyl studován. Z důvodu možného snížení účinnosti je třeba se vyhnout souběžnému podávání se známými induktory enzymů ze skupiny UGT.

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

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

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

Studie interakcí naznačují, že farmakokinetika empagliflozinu nebyla ovlivněna společným podáváním metforminu, glimepiridu, pioglitazonu, sitagliptinu, linagliptinu, warfarinu, verapamilu, ramiprilu, simvastatinu, torasemidu a hydrochlorothiazidu.

#### *Účinek empagliflozinu na jiné léčivé přípravky*

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

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

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

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

#### Metformin

##### Souběžné použití se nedoporučuje

##### *Alkohol*

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

##### *Kationtové léčivé přípravky*

Kladně nabitě látky vylučované renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) se mohou navzájem ovlivňovat s metforminem kompeticí o společné renální tubulární transportní systémy.



### *Jódové kontrastní látky*

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

### *Kombinace vyžadující opatrnost při použití*

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

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacient musí být informován a je třeba provádět častější kontroly hladiny glukózy v krvi, a to zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. Pokud je to nutné, je třeba upravit dávku léků působících proti hyperglykemii během léčby takovými léčivými přípravky a po jejich vysazení.

### *Inzulin a inzulínová sekretagoga*

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

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

### Kojení

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

Tento léčivý přípravek se během kojení nemá podávat.

### Fertilita

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích bezpečnosti empagliflozinu jako přídavné léčby k metforminu bylo léčeno celkem 12 245 pacientů s diabetem II. typu, z nichž 8 199 pacientů bylo léčeno empagliflozinem jako přídavnou léčbou k metforminu buď samotným nebo v kombinaci se sulfonylureou, pioglitazonem nebo inzulinem.

Placebem kontrolované dvojitě zaslepené studie s 18 až 24 týdny expozice zahrnovaly 3 456 pacientů, z nichž 1 271 bylo léčeno empagliflozinem 10 mg jako přídavnou léčbou k metforminu a 1 259 empagliflozinem 25 mg jako přídavnou léčbou k metforminu. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních byly hypoglykemie v kombinaci s inzulinem a/nebo derivátem sulfonylurey, infekce močových cest, infekce genitálu a časté močení (viz popis vybraných nežádoucích účinků). V klinických hodnoceních s empagliflozinem jako přídavnou léčbou k metforminu nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky v porovnání s nežádoucími účinky jednotlivých složek.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v placebem kontrolovaných studiích

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>		Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu <sup>1,2</sup> Infekce močových cest <sup>1,2</sup>			
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem) <sup>1</sup>	Žízeň <sup>2</sup>		Diabetická ketoacidóza <sup>a, b</sup>	Laktátová acidóza <sup>3</sup> Nedostatek vitamínu B12 <sup>3, 4</sup>
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti <sup>3</sup>			
<i>Cévní poruchy</i>			Hypovolemie <sup>1, 2</sup>		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální příznaky <sup>3, 5</sup>				
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					Abnormální testy jaterních funkcí <sup>3</sup> Hepatitida <sup>3</sup>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Pruritus (generalizovaný) <sup>2,3</sup>			Erytém <sup>3</sup> Urtikárie <sup>3</sup>
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Časté močení <sup>1,2</sup>	Dysurie <sup>2</sup>		
<i>Vyšetření</i>		Zvýšené sérové lipidy <sup>2,c</sup>	Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace <sup>1</sup> Zvýšený hematokrit <sup>2,d</sup>		

<sup>1</sup> Další informace viz body v dalším textu

<sup>2</sup> Identifikováno jako nežádoucí účinek empagliflozinu v monoterapii

<sup>3</sup> Identifikováno jako nežádoucí účinek metforminu v monoterapii

<sup>4</sup> Dlouhodobá léčba metforminem může být spojena s poklesem absorpce vitamínu B12, což může velmi vzácně vést ke klinicky významnému deficitu vitamínu B12 (např. megaloblastová anémie)

<sup>5</sup> Gastrointestinální příznaky jako je nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se nejčastěji objevují během zahajování terapie a ve většině případů se upravují spontánně.

<sup>a</sup> odvozeno ze zkušeností po uvedení na trh

<sup>b</sup> viz bod 4.4

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

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

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Hypoglykemie

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

### Významná hypoglykemie (příhody vyžadující léčbu)

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

### Infekce močových cest

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

### Vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu

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

### Časté močení

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

### Hypovolemie

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

### Zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace

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

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

#### Empagliflozin

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

#### Metformin

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

### Terapie

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

## Mechanismus účinku

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

### Empagliflozin

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

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

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

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

### Metformin

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

Metformin může působit 3 mechanismy:

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

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

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

## Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Léčba empagliflozinem v kombinaci s metforminem podávaným s jinými antidiabetiky (pioglitazon, derivát sulfonylurey, inhibitory DPP-4 a inzulin) nebo bez nich vedla ke klinicky významnému zlepšení HbA1c, plazmatické hladiny glukózy na lačno (FPG), tělesné hmotnosti a systolického a diastolického krevního tlaku. Po podání empagliflozinu v dávce 25 mg došlo u vyššího podílu pacientů k dosažení cílových hodnot HbA1c pod 7 % a u nižšího počtu pacientů bylo nutné použít záchranou terapii glykemie než po podání empagliflozinu v dávce 10 mg a placebo. U pacientů ve věku 75 a starších byla při léčbě empagliflozinem zjištěna numericky nižší snížení HbA1c. Vyšší výchozí HbA1c byl spojen s výraznějším poklesem HbA1c. Empagliflozin jako přídatná léčba ke standardní terapii navíc snižoval kardiovaskulární mortalitu u pacientů s diabetem II. typu s kardiovaskulárním onemocněním.

Empagliflozin jako přídatná terapie k metforminu, derivátu sulfonylurey a pioglitazonu

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

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

Tabulka 3: Výsledky účinnosti z 24týdenních placebem kontrolovaných studií

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
n	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	7,90	7,94	7,86
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Rozdíl oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
n	184	199	191
<b>Pacienti (%) dosahující HbA1c &lt; 7 % při výchozím HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
n	207	217	213
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	79,73	81,59	82,21
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Rozdíl oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
n	207	217	213
<b>TKs (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	128,6	129,6	130,0
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Rozdíl oproti placebo <sup>1</sup> (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)

<b>Přídavná léčba k terapii metforminem a derivátem sulfonylurey<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
n	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,15	8,07	8,10
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
n	216	209	202
<b>Pacienti (%) dosahující HbA1c &lt; 7 % při výchozím HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
n	225	225	216
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	76,23	77,08	77,50
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
n	225	225	216
<b>TKs (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	128,8	128,7	129,3
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Přídavná léčba k terapii pioglitazonem + metforminem<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
n	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	8,15	8,07	8,10
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
n	118	116	123
<b>Pacienti (%) dosahující HbA1c &lt; 7 % při výchozím HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
n	124	125	127
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	79,45	79,44	80,98
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
n	124	125	127
<b>TKs (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Výchozí hodnoty (průměr)	125,5	126,3	126,3
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> (95 % CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)



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

<sup>b</sup> Analýza podskupiny pacientů, kteří navíc užívali metformin (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

<sup>2</sup> Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

\* hodnota  $p < 0,0001$

\*\* hodnota  $p < 0,01$

#### *Empagliflozin v kombinaci s metforminem u dříve neléčených pacientů*

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve 24. týdnu srovnávající empagliflozin v kombinaci s metforminem s jednotlivými látkami<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Bez met	+ Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Bez met	1 000 mg	2 000 mg
n	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Výchozí hodnoty (průměr)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Změna oproti výchozím hodnotám <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Srovnání s empa (95 % CI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Srovnání s met (95 % CI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

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

<sup>b</sup> V případě kombinace s metforminem byl podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

<sup>c</sup> Podáván rozdělen do dvou stejných dávek denně

\*  $p \leq 0,0062$  pro HbA1c

#### *Empagliflozin u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a linagliptinem*

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

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

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

<sup>1</sup> Upravený průměr pro výchozí hodnotu

<sup>2</sup> Nehodnoceno z hlediska statistické významnosti, není součástí sekvenčního testování pro sekundární cílové parametry

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

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

<sup>5</sup> Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem dostávali placebo plus linagliptin 5 mg s příslušnou dávkou metforminu

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

\* Hodnota p <0,0001

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

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

Ve studii porovnávající účinnost a bezpečnost empagliflozinu 25 mg s glimepiridem (až 4 mg denně) u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie při monoterapii metforminem, vedla léčba empagliflozinem dávkovaným jednou denně k významnějšímu snížení HbA1c (Tabulka 6) a klinicky významnému snížení FPG než při léčbě glimepiridem. Podávání empagliflozinu denně vedlo v porovnání s glimepiridem ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti, systolického a diastolického krevního tlaku a statisticky významnému snížení podílu pacientů s hypoglykemickými příhodami (2,5 % u empagliflozinu, 24,2 % u glimepiridu, p< 0,0001).

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

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

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

<sup>b</sup> Až 4 mg glimepiridu

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

<sup>2</sup> Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty po použití antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

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

\*\* hodnota  $p < 0,0001$

### Přídavná léčba k terapii inzulinem

#### *Empagliflozin jako přídavná léčba k opakovaným denním dávkám inzulinu*

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

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

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

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

<sup>a</sup> Analýza podskupiny pacientů, kteří navíc užívali metformin (FAS, LOCF)

<sup>b</sup> Analýza podskupiny pacientů, kteří navíc užívali metformin (PPS-Completers, LOCF)

<sup>1</sup> Průměr upravený podle výchozí hodnoty

<sup>2</sup> Vzhledem k použití sekvenční konfirmační analýzy nebyla hodnocena statistická významnost

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

\*\* hodnota  $p \leq 0,0005$

\*\* hodnota  $p < 0,005$

### Empagliflozin jako přídavná léčba k léčbě bazálním inzulinem

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

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

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

Tabulka 8: Výsledky účinnosti v 18. a 78. týdnu v placebem kontrolované studii empagliflozinu jako přídavné léčby k bazálnímu inzulinu s metforminem<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> průměr upravený podle výchozí hodnoty

\* hodnota  $p < 0,0001$

\*\* hodnota  $p \leq 0,025$

### Empagliflozin a linagliptin jako přídavná terapie k metforminu

Ve dvojitě zaslepené studii s pacienty s nedostatečnou kontrolou glykemie, 24týdenní léčba oběma dávkami empagliflozinu s linagliptinem jako přídavnou léčbou k terapii metforminem poskytla statisticky významné ( $p < 0,0001$ ) snížení HbA1c (změna oproti výchozímu stavu -1,08 % u empagliflozinu 10 mg s linagliptinem 5 mg, -1,19 % u empagliflozinu 25 mg s linagliptinem 5 mg, -0,70 % u linagliptinu 5 mg). V porovnání s linagliptinem 5 mg poskytly obě dávky empagliflozinu s linagliptinem 5 mg statisticky významné snížení FPG a krevního tlaku. Obě dávky poskytly obdobné statisticky významné snížení tělesné hmotnosti vyjádřené změnou v kg a procentuální změnou. V porovnání s linagliptinem 5 mg dosáhlo více pacientů s výchozím HbA1c  $\geq 7,0\%$  a léčených empagliflozinem s linagliptinem cílového HbA1c < 7 %. Klinicky významné snížení HbA1c bylo udržováno po dobu 52 týdnů.

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

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

### Kardiovaskulární parametry

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

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

Byla prokázána superiorita empagliflozinu oproti placebo z hlediska snižování primárního kombinovaného cílového parametru, což bylo kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda. Tento léčebný účinek byl dán významným snížením kardiovaskulárního úmrtí, přičemž změny nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody nebyly významně ovlivněny. Snížení kardiovaskulárního úmrtí bylo srovnatelné u empagliflozinu 10 mg a 25 mg (obrázek 1) a bylo potvrzeno zlepšeným celkovým přežitím (Tabulka 9).

Účinnost v prevenci kardiovaskulární mortality nebyla přesvědčivě zjištěna u uživatelů inhibitorů DPP-4 ani u černošských pacientů, protože zastoupení těchto skupin ve studii EMPA-REG OUTCOME bylo omezené.

Tabulka 9: Léčebný účinek u primárního složeného cílového parametru, jeho složky a mortalita<sup>a</sup>

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

KV = kardiovaskulární, IM = infarkt myokardu

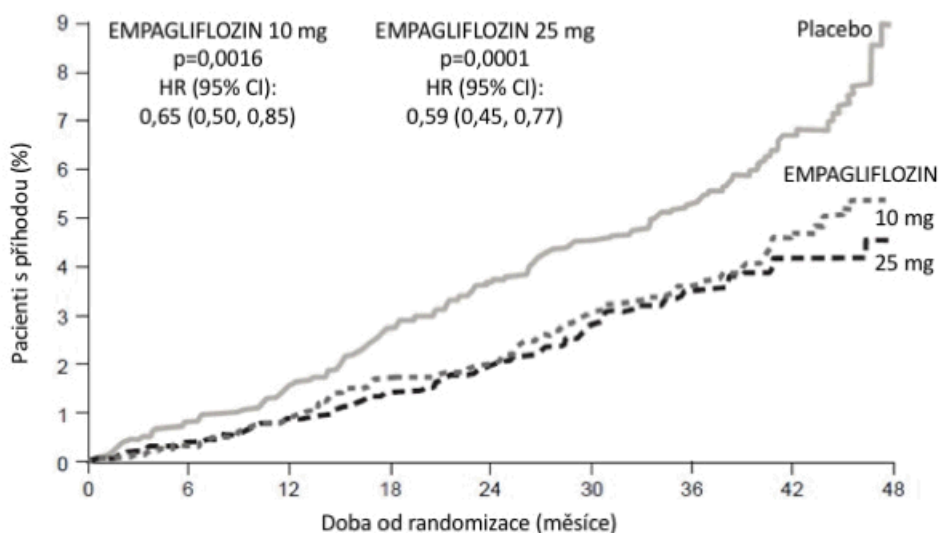
<sup>a</sup> Léčený soubor (TS), tj. pacienti, kterým byla podána nejméně jedna dávka hodnoceného přípravku

<sup>b</sup> Sdružené dávky empagliflozinu 10 mg a 25 mg

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

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

#### Individuální dávky empagliflozinu vůči placebu



Počet v ohrožení									
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

### Hladiny glukózy 2 hodiny postprandiálně

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

### Pacienti s výchozím HbA1c $\geq 9\%$

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

### Tělesná hmotnost

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

### Krevní tlak

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

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

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

<sup>a</sup> Analýza celého souboru (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie byly cenzurovány



<sup>2</sup> Průměr upravený dle výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty po použití antidiabetické záchranné terapie nebo po změně antihypertenzní záchranné terapie byly cenzurovány

<sup>4</sup> Průměr upravený dle výchozího TKs, výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

<sup>5</sup> Průměr upravený dle výchozího TKd, výchozí HbA1c, výchozí eGFR, zeměpisné oblasti a počtu antihypertenziv

\* hodnota  $p < 0,0001$

\*\* hodnota  $p < 0,001$

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

### Metformin

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

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině s metforminem (29,8 příhod/1 000 pacient-roků) oproti dietě samotné (43,3 příhod/1 000 pacient-roků),  $p = 0,0023$  a oproti skupině shrnující pacienty na derivátu sulfonylurey nebo monoterapii inzulinem (40,1 příhod/1 000 pacient-roků),  $p = 0,0034$ ,
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1 000 pacient-roků, dieta samotná 12,7 příhod/1 000 pacient-roků,  $p = 0,017$ ,
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 pacient-roků oproti dietě samotné 20,6 příhod/1 000 pacient-roků ( $p = 0,011$ ) a oproti skupině shrnující pacienty na derivátu sulfonylurey nebo monoterapii inzulinem 18,9 příhod/1 000 pacient-roků ( $p = 0,021$ ),
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacient-roků, dieta samotná 18 příhod/1 000 pacient-roků ( $p = 0,01$ ).

### Pediatriká populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Synjardy

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

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

Následující stanoviska odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Synjardy.

## Empagliflozin

### Absorpce

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

Farmakokinetika empagliflozinu 5 mg dvakrát denně a empagliflozinu 10 mg jednou denně byla porovnána u zdravých jedinců. Celková expozice ( $AUC_{ss}$ ) empagliflozinu během 24 hodin při podání empagliflozinu 5 mg dvakrát denně byla podobná jako u empagliflozinu 10 mg podaného jednou denně. Jak lze očekávat, podání empagliflozinu 5 mg dvakrát denně vedlo v porovnání s empagliflozinem 10 mg jednou denně k nižšímu  $C_{\max}$  a vyšším minimálním koncentracím empagliflozinu v plazmě ( $C_{\min}$ ).

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 - < 90 ml/min) a pacientů se selháváním ledvin/v terminální fázi renálního selhání

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Index tělesné hmotnosti*

Podle populační farmakokinetické analýzy neměl index tělesné hmotnosti žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku empagliflozinu. Z této analýzy vyplynulo, že AUC byla u subjektů s BMI 30, 35, respektive 45 kg/m<sup>2</sup> o 5,82 %, 10,4 %, respektive 17,3 % nižší než u subjektů s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Pohlaví*

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

#### *Rasa*

Podle analýzy populační farmakokinetiky byla AUC pacientů asijské rasy s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup> o 13,5 % vyšší než u pacientů ostatních ras s indexem tělesné hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

Nebyly provedeny žádné studie charakterizující farmakokinetiku empagliflozinu u pediatrických pacientů.

### Metformin

#### Absorpce

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

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

#### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

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

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Empagliflozin a metformin

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

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

### Empagliflozin

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

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

Empagliflozin není genotoxický.

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

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

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

Ve studiích pre- a postnatální toxicity u potkanů bylo zjištěno zpomalené přibývání na váze mláďat při mateřských expozicích přibližně 4krát vyšších než maximální klinická expozice empagliflozinu. Při systémových expozicích ekvivalentních maximální klinické expozici empagliflozinu nebyl žádný takový účinek zjištěn. Relevance tohoto zjištění pro lidi není jasná.

### Metformin

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

Jádro tablety

Kukuřičný škrob

Kopovidon K 28

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelosa

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

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

#### Jádro tablety

Kukuřičný škrob

Kopovidon K 28

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelosa

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Černý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Perforované jednodávkové PVC/PVDC/Al blistry.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety

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

### Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety

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

### Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety

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

### Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. května 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Řecko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta  
30 x 1 potahovaná tableta  
56 x 1 potahovaná tableta  
60 x 1 potahovaná tableta  
90 x 1 potahovaná tableta  
100 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/001 10 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/002 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/003 30 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/004 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/005 60 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/037 90 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/006 100 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (perforované)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Synjardy 5 mg/850 mg tablety  
empagliflozinum/metformini HCL

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – VNITŘNÍ OBAL BEZ “BLUE BOX” INFORMACE –  
5 mg/850 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
90 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
100 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ - VČETNĚ "BLUE BOX" INFORMACE - 5 mg/850 mg

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 60 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 90 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 100 x 1 potahované tablety.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta  
30 x 1 potahovaná tableta  
56 x 1 potahovaná tableta  
60 x 1 potahovaná tableta  
90 x 1 potahovaná tableta  
100 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/010 10 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/011 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/012 30 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/013 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/014 60 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/038 90 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/015 100 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (perforované)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg tablety  
empagliflozinum/metformini HCL

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – VNITŘNÍ OBAL BEZ “BLUE BOX” INFORMACE –  
5 mg/1 000 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
90 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
100 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ - VČETNĚ “BLUE BOX” INFORMACE -  
5 mg/1 000 mg**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 5 mg/1 000 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 60 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 90 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 100 x 1 potahované tablety.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta  
30 x 1 potahovaná tableta  
56 x 1 potahovaná tableta  
60 x 1 potahovaná tableta  
90 x 1 potahovaná tableta  
100 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/019 10 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/020 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/021 30 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/022 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/023 60 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/039 90 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/024 100 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (perforované)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg tablety  
empagliflozinum /metformini HCL

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – VNITŘNÍ OBAL BEZ “BLUE BOX” INFORMACE –  
12,5 mg/850 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety  
empagliflozinum /metformini hydrochloridum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
90 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
100 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ - VČETNĚ "BLUE BOX" INFORMACE -  
12,5 mg/850 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety  
empagliflozinum /metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 60 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 90 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 100 x 1 potahované tablety.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety  
empagliflozinum /metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta  
14 x 1 potahovaná tableta  
30 x 1 potahovaná tableta  
56 x 1 potahovaná tableta  
60 x 1 potahovaná tableta  
90 x 1 potahovaná tableta  
100 x 1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/028 10 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/029 14 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/030 30 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/031 56 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/032 60 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/040 90 potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/033 100 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (perforované)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tablety  
empagliflozinum /metformini HCL

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – VNITŘNÍ OBAL BEZ “BLUE BOX” INFORMACE –  
12,5 mg/1 000 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety  
empagliflozinum /metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
90 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.  
100 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ - VČETNĚ "BLUE BOX" INFORMACE -  
12,5 mg/1 000 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety  
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 60 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 90 x 1 potahované tablety.  
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 100 x 1 potahované tablety.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety**  
**Synjardy 5 mg/1000 mg potahované tablety**  
**Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety**  
**Synjardy 12,5 mg/1000 mg potahované tablety**  
Empagliflozinum/metformini hydrochloridum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Synjardy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Synjardy užívat
3. Jak se přípravek Synjardy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Synjardy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Synjardy a k čemu se používá**

Přípravek Synjardy je lék na cukrovku (diabetes), který obsahuje dvě léčivé látky nazývané empagliflozin a metformin.

- Empagliflozin působí tak, že brání působení bílkoviny přítomné v ledvinách a nazývané sodíko-glukózový kotransportér 2 (SGLT2). SGLT2 zabraňuje ztrátě glukózy (krevního cukru) močí tak, že ji vstřebá zpět do krevního řečiště ve chvíli, kdy je krev filtrována v ledvinách. Tím, že brání působení této bílkoviny, vede tento léčivý přípravek k odstraňování krevního cukru, sodíku (soli) a vody močí. Hladiny cukru v krvi, které máte kvůli diabetu II. typu příliš vysoké, poklesnou.
- Metformin snižuje hladiny cukru v krvi jinak, především tak, že potlačuje produkci glukózy v játrech.

Přípravek Synjardy se používá v kombinaci s dietou a tělesným cvičením k léčbě diabetu II. typu u dospělých pacientů (ve věku 18 let a starších), jejichž cukrovku nelze zvládnout přidáním metforminu samostatně nebo spolu s jinými léčivými přípravky na cukrovku.

Přípravek Synjardy lze k léčbě cukrovky také kombinovat s jinými léčivými přípravky. Mohou to být přípravky užívané ústy nebo podávané injekcí, jako např. inzulin.

Přípravek Synjardy lze také použít jako alternativu užívání empagliflozinu i metforminu v samostatných tabletách. Jestliže užíváte tento léčivý přípravek, nepokračujte v užívání samostatných tablet empagliflozinu a metforminu, aby nedošlo k předávkování.

Je důležité, abyste pokračoval(a) v dodržování dietního a cvičebního plánu stanoveného Vaším lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Co je cukrovka II. typu (diabetes mellitus II. typu)?

Diabetes II. typu je onemocnění, které je dáno jak geneticky, tak Vaším životním stylem. Jestliže máte cukrovku II. typu, Vaše slinivka nevytváří dost inzulínu, který je třeba ke kontrole hladin glukózy ve Vaší krvi, a Vaše tělo není schopné efektivně využívat svůj vlastní inzulín. Výsledkem jsou vysoké hladiny glukózy v krvi a ty mohou způsobovat zdravotní potíže, jako je onemocnění srdce, ledvin, slepota či špatná cirkulace krve v končetinách.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Synjardy užívat

### Neužívejte přípravek Synjardy:

- jestliže jste alergický(á) na empagliflozin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu;
- jestliže jste někdy prodělal(a) diabetické prekóma;
- jestliže trpíte těžkou infekcí, například infekcí plic, průdušek nebo ledvin. Závažné infekce mohou vést k problémům s ledvinami, kvůli nimž Vám může hrozit laktátová acidóza (viz „Upozornění a opatření“);
- jestliže jste ztratil(a) velké množství vody z těla (dehydratace), např. z důvodu dlouhodobého nebo těžkého průjmu, nebo pokud jste několikrát za sebou zvracel(a). Dehydratace může vést k poruchám funkce ledvin, kvůli nimž Vám může hrozit laktátová acidóza (viz „Upozornění a opatření“);
- jestliže se léčíte s akutním srdečním selháním nebo jste v nedávné době prodělal(a) infarkt, máte těžké potíže s oběhovým systémem (jako je „šok“) nebo máte problémy s dýcháním. To může vést k nedostatečnému zásobení tkání kyslíkem, kvůli němuž Vám může hrozit laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“);
- jestliže máte poruchu funkce jater;
- jestliže pijete nadměrná množství alkoholu, ať každý den nebo jen čas od času (viz bod „Přípravek Synjardy s alkoholem“).

### Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku a během léčby se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- o tom, jak můžete předejít dehydrataci;
- jestliže máte „cukrovku I. typu“ - tento typ cukrovky obvykle začíná, když je člověk mladý a jeho tělo nevytváří inzulín;
- jestliže se u Vás objeví rychlý úbytek tělesné hmotnosti, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, nadměrná žízeň, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost nebo únava, sladký zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo neobvyklý zápach moči či potu, okamžitě kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici. Tyto příznaky mohou být projevem „diabetické ketoacidózy“ – problému, který se může při cukrovce objevit v důsledku zvýšených hladin „ketolátek“ v moči nebo krvi, které se zjistí laboratorními testy. Riziko rozvoje diabetické ketoacidózy se zvyšuje při dlouhodobém hladovění, nadměrné konzumaci alkoholu, dehydrataci, náhlém snížení dávky inzulínu nebo vyšší potřebě inzulínu spojené s velkým chirurgickým výkonem nebo vážným onemocněním;
- jestliže Vám je 75 let nebo více, neboť zvýšené vylučování moči, které tento přípravek vyvolává, může ovlivnit rovnováhu tekutin ve Vašem těle a zvýšit riziko nadměrného odvodnění (dehydratace). Možné příznaky jsou popsány v bodě 4, „Možné nežádoucí účinky“, dehydratace;

- jestliže Vám je 85 let nebo více, přípravek Synjardy byste vůbec neměl(a) začít užívat;
- jestliže máte závažnou infekci ledvin nebo močových cest s horečkou. Lékař Vás možná vyzve, abyste přestal(a) užívat přípravek Synjardy do doby, než se Váš stav zlepší;

### **Riziko laktátové acidózy**

Přípravek Synjardy může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Synjardy na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmů, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Synjardy a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy**, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Synjardy v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Synjardy ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Během léčby přípravkem Synjardy bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

### **Péče o nohy**

Podobně jako u všech pacientů s diabetem je i pro Vás důležité pravidelně si kontrolovat stav chodidel a dodržovat další opatření ohledně péče o nohy, které Vám poradil Váš zdravotnický pracovník.

### **Glukóza v moči**

Vzhledem k mechanismu, kterým tento lék působí, budete mít po dobu, kdy užíváte tento léčivý přípravek, pozitivní testy na přítomnost cukru v moči.

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože u těchto pacientů nebyl zkoumán.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Synjardy**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Synjardy ukončit před nebo v době

podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Synjardy ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Synjardy. Je zvláště důležité uvést následující:

- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika), protože přípravek Synjardy může zvýšit riziko nadměrné ztráty tekutin. Lékař Vás možná vyzve, abyste přestal(a) užívat přípravek Synjardy. Možné příznaky nadměrné ztráty tělesných tekutin jsou popsány v bodě 4, „Možné nežádoucí účinky“.
- jiné léčivé přípravky, které snižují množství cukru ve Vaší krvi, jako je inzulin nebo „sulfonylurea“. Lékař možná bude chtít snížit dávku těchto ostatních léčivých přípravků, abyste neměl(a) příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie).
- cimetidin, léčivý přípravek používaný k léčbě potíží se žaludkem.
- bronchodilatátory (beta-2 agonisty), které se používají k léčbě astmatu.
- kortikosteroidy (podávané ústy, jako injekce, nebo inhalované), které se používají k léčbě zánětu u onemocnění, jako je astma nebo artritida.
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib),
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).
- léčivé přípravky obsahující alkohol (viz bod „Přípravek Synjardy s alkoholem“).
- jódované kontrastní látky (léčivé přípravky používané během vyšetření rentgenem, viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

### **Přípravek Synjardy s alkoholem**

Během užívání přípravku Synjardy se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste těhotná, přípravek Synjardy neužívejte. Není známo, zda je tento léčivý přípravek pro nenarozené dítě škodlivý.

Metformin přechází v malých množstvích do mateřského mléka. Není známo, zda empagliflozin přechází do mateřského mléka. Jestliže kojíte, přípravek Synjardy neužívejte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Synjardy má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s léčivými přípravky zvanými deriváty sulfonylurey nebo s inzulinem může vést k tomu, že budete mít příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie), což se může projevit třesem, pocením a poruchami zraku a může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže budete mít při užívání přípravku Synjardy pocit točení hlavy, neřídte a neobsluhujte stroje.

## **3. Jak se přípravek Synjardy užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik užívat**

Dávka přípravku Synjardy se bude lišit v závislosti na Vašem stavu a dávkách léků na cukrovku, které v současné době užíváte. Lékař Vám podle potřeby upraví dávku a sdělí Vám přesně, kterou sílu tohoto léčivého přípravku máte užívat.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta dvakrát denně. Lékař obvykle zahájí léčbu přípravkem Synjardy předepsáním takové síly tablety, která poskytne stejnou dávku metforminu, jakou již užíváte (850 mg nebo 1000 mg dvakrát denně), a nejnižší dávku empagliflozinu (5 mg dvakrát denně). Pokud již oba léčivé přípravky užíváte samostatně, lékař zahájí léčbu takovými tabletami přípravku Synjardy, které poskytnou shodné dávky obou přípravků. Pokud máte zhoršenou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku.

### **Užívání tohoto léčivého přípravku**

- Tabletu spolkněte celou a zapijte vodou.
- Tablety užívejte s jídlem, aby se snížilo riziko podráždění žaludku.
- Tablety užívejte dvakrát denně ústy.

Lékař Vám možná předepíše přípravek Synjardy společně s jiným lékem na cukrovku. Aby měly léky co největší přínos pro Vaše zdraví, vždy užívejte všechny léčivé přípravky přesně podle pokynů lékaře. Lékař Vám možná bude muset dávky upravit, aby byly Vaše hladiny cukru v krvi pod kontrolou.

Dieta a tělesné cvičení mohou Vašemu tělu pomoci, aby lépe využívalo krevní cukr. Je důležité dodržovat v době, kdy užíváte přípravek Synjardy, dietu a program tělesného cvičení doporučené lékařem.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Synjardy, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet přípravku Synjardy, než jste měl(a), může u Vás dojít k laktátové acidóze. Příznaky laktátové acidózy jsou nespecifické, například silná nevolnost nebo silné zvracení, bolest břicha se svalovými křečemi pocit celkové nevolnosti v kombinaci s velkou únavou a dýchacími potížemi. Dalšími příznaky je snížení tělesné teploty a zpomalení srdečního rytmu. **Pokud k tomu u Vás dojde, je možné, že budete potřebovat okamžitou nemocniční léčbu, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu. Okamžitě přestaňte tento léčivý přípravek užívat a ihned kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici (viz bod 2). Vezměte s sebou balení s přípravkem.**

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Synjardy**

Jestliže vynecháte dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Jestliže si vzpomenete, až když je čas na Vaši další dávku, zapomenutou dávku vynechte a vraťte se ke svému pravidelnému režimu. Nezdvojnásobujte následující dávku tohoto léčivého přípravku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Synjardy**

Nepřestávejte užívat přípravek Synjardy, aniž byste to nejprve prodiskutoval(a) se svým lékařem. Jestliže přestanete užívat přípravek Synjardy, hladiny cukru ve Vaší krvi se mohou zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Jestliže máte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici:**

**Laktátová acidóza velmi vzácné (může postihnout až 1 z 10 000 lidí)**

Přípravek Synjardy může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Synjardy a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

**Diabetická ketoacidóza, vzácný výskyt (může postihovat až 1 z 1000 lidí)**

Diabetická ketoacidóza má následující příznaky (viz rovněž bod 2, „Upozornění a opatření“):

- zvýšená hladina „ketolátek“ v moči nebo krvi
- rychlý úbytek tělesné hmotnosti
- pocit na zvracení nebo zvracení
- bolest břicha
- nadměrná žízeň
- rychlé a hluboké dýchání
- zmatenost
- neobvyklá ospalost nebo únava
- sladký zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo neobvyklý zápach moči či potu.

Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. Váš lékař může rozhodnout o dočasném nebo trvalém ukončení léčby přípravkem Synjardy.

**Kontaktujte svého lékaře, jakmile to bude možné, jestliže se u Vás objeví následující nežádoucí účinky:**

**Nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie), objevuje se velmi často (může se vyskytnout u více než 1 člověka z 10)**

Jestliže užíváte přípravek Synjardy s jiným léčivým přípravkem, který může způsobovat nízkou hladinu krevního cukru, jako jsou deriváty sulfonylurey nebo inzulin, zvyšuje to riziko nízké hladiny krevního cukru. Mezi příznaky nízkých hladin cukru v krvi patří:

- třes, pocení, silný pocit úzkosti nebo zmatenosti, rychlý tlukot srdce
- nadměrný hlad, bolest hlavy

Váš lékař Vás poučí o tom, jak zvládnout nízké hladiny cukru v krvi, a co dělat v případě, že se u Vás objeví kterýkoli z výše uvedených příznaků. Jestliže se u Vás objeví příznaky nízkého krevního cukru, vezměte si tabletu s glukózou, snězte cokoli s vysokým obsahem cukru nebo se napijte ovocného džusu. Jestliže je to možné, změřte si krevní cukr a odpočívajte.

**Infekce močových cest, objevuje se často (může postihovat až 1 z 10 lidí)**

Příznaky infekce močových cest jsou:

- pálení při močení
- zakalená moč
- bolest v pánvi nebo bolest ve střední části zad (jestliže infekce postihuje ledviny)

Příznaky zvýšené potřeby močit nebo častější močení mohou být způsobeny tím, jak přípravek Synjardy působí, ale mohou to být rovněž příznaky infekce močových cest. Jestliže tedy zaznamenáte zhoršení těchto příznaků, měl(a) byste také kontaktovat lékaře.

**Dehydratace, objevuje se méně často (může postihovat až 1 ze 100 lidí)**

Příznaky dehydratace jsou nespecifické, ale může mezi ně patřit:

- neobvyklá žízeň
- točení hlavy a závratě při vztyčení
- mdloby a ztráta vědomí

## **Další nežádoucí účinky při užívání přípravku Synjardy:**

Velmi časté

- nevolnost (pocit na zvracení), zvracení
- průjem nebo bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu

Časté

- kvasinková infekce genitálu
- větší objem moči než obvykle nebo častější potřeba močit
- svědění
- změna chuti jídla
- žízeň
- krevní testy mohou vykazat změny koncentrací krevního tuku (cholesterol) v krvi

Méně časté

- obtížné močení nebo bolest při vyprazdňování močového měchýře
- krevní testy mohou vykazat změny související s funkcí ledvin (kreatinin nebo močovina)
- krevní testy mohou vykazat zvýšení počtu červených krvinek v krvi (hematokrit)

Velmi vzácné

- snížené hladiny vitamínu B12 v krvi
- abnormality v testech jaterních funkcí, zánět jater (hepatitida)
- zčervenání kůže (erytém) nebo svědivá vyrážka (kopřivka)

## **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Synjardy uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo nese známky, které svědčí o tom, že s ním bylo manipulováno.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Synjardy obsahuje**

– Léčivými látkami jsou empagliflozinum a metforminum.

Jedna tableta přípravku Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety (tableta) obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.



Jedna tableta přípravku Synjardy 5 mg/1000 mg potahované tablety (tableta) obsahuje empagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.

Jedna tableta přípravku Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety (tableta) obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

Jedna tableta přípravku Synjardy 12,5 mg/1000 mg potahované tablety (tableta) obsahuje empagliflozinum 12,5 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.

- Pomocnými látkami jsou:
- Jádro tablety: kukuřičný škrob, kopovidon K 28, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
- Potahová vrstva: hypromelosa, makrogol 400, oxid titaničitý (E171), mastek.  
Tablety přípravku Synjardy 5 mg/850 mg a Synjardy 5 mg/1000 mg také obsahují žlutý oxid železitý (E172). Tablety přípravku Synjardy 12,5 mg/850 mg a Synjardy 12,5 mg/1000 mg také obsahují černý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

### **Jak přípravek Synjardy vypadá a co obsahuje toto balení**

Synjardy 5 mg/850 mg potahované tablety jsou nažloutlé, oválné, bikonvexní. Mají označení „S5“ a logo společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „850“ na straně druhé. Tableta je 19,2 mm dlouhá a široká 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1000 mg potahované tablety jsou hnědožluté, oválné, bikonvexní. Mají označení „S5“ a logo společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „1000“ na straně druhé. Tableta je 21,1 mm dlouhá a široká 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg potahované tablety jsou narůžovělé, oválné, bikonvexní. Mají označení „S12“ a logo společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „850“ na straně druhé. Tableta je 19,2 mm dlouhá a široká 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg potahované tablety jsou hnědofialové, oválné, bikonvexní. Mají označení „S12“ a logo společnosti Boehringer Ingelheim na jedné straně a „1000“ na straně druhé. Tableta je 21,1 mm dlouhá a široká 9,7 mm.

Tablety jsou k dispozici v perforovaných jednodávkových PVC/PVDC/Al blistrech. Velikosti balení jsou 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 potahovaná tableta a vícenásobná balení obsahující 120 (2 balení 60 x 1), 180 (2 balení 90 x 1) a 200 (2 balení 100 x 1) potahovaných tablet.

Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

### **Výrobce**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

Boehringer Ingelheim Ελλάς A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473 922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tél/Tel: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39 055 42571

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 1256 315 000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

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

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2) se používají spolu s dietou a cvičením u pacientů s diabetem 2. typu, a to samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky.

V březnu 2016 držitel rozhodnutí o registraci informoval agenturu EMA, že během probíhající studie kardiovaskulárních (KV) příhod s názvem CANVAS sponzorované držitelem rozhodnutí o registraci bylo zjištěno, že ve srovnání s placebem byl u pacientů užívajících kanagliflozin zaznamenán přibližně dvojnásobný nárůst amputací dolních končetin. Navíc z analýzy probíhající studie ledvinných funkcí CANVAS-R zahrnující podobnou populaci jako studie CANVAS vyplývá číselný nepoměr s ohledem na amputace.

V návaznosti na údaje předložené agentuře EMA nezávislý výbor pro sledování dat (IDMC) pro studie CANVAS a CANVAS-R, který má přístup ke všem odslepeným údajům o kardiovaskulárních výsledcích a bezpečnosti, doporučil, aby studie pokračovala, aby bylo přijato opatření k minimalizaci možného rizika a aby byli účastníci studie o tomto riziku adekvátně informováni.

Evropská komise (EK) dne 15. dubna 2016 zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC byl vyzván, aby posoudil vliv léčivých přípravků obsahujících kanagliflozin na poměr přínosů a rizik, aby posoudil, zda se jedná o problematiku související s lékovou třídou a aby do 31. března 2017 vydal doporučení o tom, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci ponechána, pozměněna, pozastavena nebo stažena a zda jsou nutná předběžná opatření k zajištění bezpečného a účinného používání těchto léčivých přípravků.

Dne 2. května 2016 bylo rozesláno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům s cílem informovat zdravotníky o tom, že v klinické studii kanagliflozinu byl zaznamenán dvojnásobně vyšší výskyt amputací dolních končetin (především prstů). Kromě toho byla zdůrazněna nutnost poučit pacienty o důležitosti běžné preventivní péče o nohy. Ve sdělení byli zdravotníci rovněž požádáni, aby zvažili přerušení léčby u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci.

Kromě toho výbor PRAC dospěl k názoru, že nelze vyloučit účinek lékové třídy vzhledem k tomu, že všechny inhibitory SGLT2 mají stejný mechanismus účinku, že potenciální mechanismus vedoucí ke zvýšenému riziku amputace je neznámý a že základní příčinu specifickou pro léčivé přípravky obsahující pouze kanagliflozin nelze v tuto chvíli identifikovat. Proto Evropská komise požádala dne 6. července 2016 o rozšíření stávajícího postupu na všechny registrované přípravky třídy inhibitorů SGLT2.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Po zvážení všech dostupných údajů byl výbor PRAC toho názoru, že přibývajících údaje týkající se amputace ve studiích CANVAS a CANVAS-R potvrzují zvýšené riziko amputace v souvislosti s kanagliflozinem. Je nepravděpodobné, že rozdíl v riziku amputace zaznamenaný v souvislosti s kanagliflozinem ve srovnání s placebem je náhodným zjištěním. Výbor PRAC rovněž vzal v úvahu, že údaje o amputacích z klinických studií a po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo že byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený.

Výbor PRAC byl také toho názoru, že v současné době není možné s ohledem na riziko amputace stanovit základní příčinu pozorovaných odchylek, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy. Všechny přípravky této třídy mají stejný mechanismus účinku a základní mechanismus specifický pro kanagliflozin nebyl potvrzen. Mechanismus účinku, jenž by umožnil pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je tedy stále nejasný.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené amputační riziko je zřejmé zatím pouze u kanagliflozinu, nicméně v současné době stále probíhá velká studie kardiovaskulárních výsledků (DECLARE) pro dapagliflozin a v dokončené rozsáhlé studii kardiovaskulárních výsledků (EMPA-REG) pro empagliflozin nebyly amputace systematicky zaznamenávány. Proto není v současné době možné určit, zda je zvýšené riziko amputací účinek třídy, či nikoliv.

Proto po zhodnocení veškerých předložených údajů a s ohledem na výše uvedené skutečnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro výše uvedené léčivé přípravky zůstává příznivý, nicméně změny v informaci o přípravku pro všechny registrované inhibitory SGLT2 ve smyslu uvedení informací o riziku amputací dolních končetin a uvedení dalších farmakovigilančních činností v RMP je nevyhnutelné. Studie CANVAS a CANVAS-R a studie CREDENCE a DECLARE budou podle plánu dokončeny v letech 2017, resp. 2020. Konečná analýza těchto studií po odslepení poskytne další informace o přínosu/riziku inhibitorů SGLT2, a to zejména riziku amputací dolních končetin.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k těmto důvodům:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravky uvedené v příloze A;
- výbor PRAC vyhodnotil celkové údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s rizikem amputace dolní končetiny u pacientů s diabetem mellitus 2. typu léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu 2 (SGLT2);
- výbor PRAC dospěl k názoru, že dostupné údaje o amputaci ze studií CANVAS a CANVAS-R potvrzují, že léčba kanagliflozinem může přispívat ke zvýšenému riziku amputace dolní končetiny – zejména prstů;
- výbor PRAC byl také toho názoru, že mechanismus účinku umožňující pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je stále nejasný;
- výbor PRAC dospěl k názoru, že v současné době není možné určit základní příčinu pozorovaných odchylek ohledně amputačního rizika, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy;
- výbor PRAC poznamenal, že údaje o amputacích z klinických studií a dozoru po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený;
- výbor PRAC tedy uvedl, že riziko může spočívat v možném účinku třídy;
- vzhledem k tomu, že kromě obecných rizikových faktorů amputace, které se na příhodách mohly podílet, nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory, výbor PRAC doporučil v rámci obecných doporučení pro prevenci amputace poučit pacienty o běžné preventivní péči o nohy a udržování dostatečné hydratace;
- výbor PRAC byl tedy toho názoru, že riziko amputace dolní končetiny by mělo být zahrnuto do informací o přípravku pro všechny přípravky uvedené v příloze A s upozorněním pro zdravotníky a pacienty zdůrazňujícím běžnou preventivní péči o nohy. Upozornění týkající se kanagliflozinu obsahuje také informace, že u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci, je možné zvážit přerušování léčby. Do informace o přípravku pro

kanagliflozin byly jako nežádoucí účinek přípravku rovněž zahrnuty amputace dolních končetin (především prstů);

- výbor PRAC měl rovněž za to, že dodatečné informace o případech amputací by měly být shromažďovány prostřednictvím příslušných formulářů záznamů (CRF) pro klinická hodnocení, navazujících dotazníků pro případy po uvedení přípravku na trh, využívání seznamů upřednostňovaných termínů společné terminologie MedDRA pro příhody předcházející amputaci, a příslušné meta-analýzy velkých studií, včetně studií kardiovaskulárních výsledků. Všechny plány řízení rizik by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány prostřednictvím vhodné variace, které mají být předloženy nejpozději do jednoho měsíce od rozhodnutí Evropské komise;

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících inhibitory SGLT2 uvedených v příloze A zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a v plánech řízení rizik budou zohledněny další farmakovigilanční aktivity.

Výbor PRAC proto doporučil, že změna podmínek rozhodnutí o registraci pro výše uvedené léčivé přípravky uvedené v příloze A, jejichž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC, je opodstatněná.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

### **Celkový závěr**

Výbor CHMP tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v registraci pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.