

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Žućkasto bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S5“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „850“ na drugoj strani (duljina tablete: 19,2 mm, širina tablete: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Smečkasto žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S5“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „1000“ na drugoj strani (duljina tablete: 21,1 mm, širina tablete: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Roskasto bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S12“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „850“ na drugoj strani (duljina tablete: 19,2 mm, širina tablete: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Tamnosmečkasto ljubičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S12“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „1000“ na drugoj strani (duljina tablete: 21,1 mm, širina tablete: 9,7 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Synjardy je indiciran u odraslih i djece u dobi od 10 i više godina za liječenje šećerne bolesti tipa 2 kao dodatak dijete i tjelovježbi:

- u bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija uz njihovu maksimalnu podnošljivu dozu metformina kao monoterapiju
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti u bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija metforminom i tim drugim lijekovima
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom empagliflozina i metformina kao odvojenim tabletama.

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²)

Preporučena doza je jedna tableta dvaput dnevno. Doziranje je potrebno prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju trenutnog režima, učinkovitosti i podnošljivosti liječenja primjenjujući preporučenu dnevnu dozu od 10 mg ili 25 mg empagliflozina, pri čemu se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena dnevna doza metformina.

U bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija metforminom (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti)

U bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija uz metformin u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, preporučena početna doza lijeka Synjardy mora osigurati 5 mg empagliflozina dvaput dnevno (dnevna doza 10 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. U bolesnika koji podnose ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 10 mg i koji trebaju bolju regulaciju glikemije, doza se može povećati na ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 25 mg. Kada se Synjardy primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom, može biti potrebna niža doza sulfonilureje i/ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Za bolesnike koji prelaze s odvojenih tableta empagliflozina i metformina

Bolesnici koji prelaze s odvojenih tableta empagliflozina (10 mg ili 25 mg ukupne dnevne doze) i metformina na Synjardy, moraju primiti jednaku dnevnu dozu empagliflozina i metformina koju su već uzimali ili najbližu terapijski odgovarajuću dozu metformina (za dostupne jačine vidjeti dio 2).

Propuštena doza

Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti čim se bolesnik sjeti; međutim, ne smije se uzeti dvostruka doza odjednom. U tom slučaju potrebno je preskočiti propuštenu dozu.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Glikemijska djelotvornost empagliflozina ovisi o funkciji bubrega. Za smanjenje kardiovaskularnog rizika, u bolesnika s eGFR-om manjim od 60 ml/min/1,73 m² (vidjeti tablicu 1) potrebno je primjenjivati dozu od 10 mg empagliflozina dnevno, kao dodatak standardnoj terapiji. Budući da je djelotvornost empagliflozina u snižavanju glikemije smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem

bubrežne funkcije te vjerojatno izostaje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, ukoliko je potrebna daljnja kontrola glikemije potrebno je razmotriti dodavanje drugih antihiperглиkemika. Za preporučene prilagodbe doze s obzirom na eGFR ili klirens kreatinina vidjeti tablicu 1.

eGFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Synjardy, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskoj populaciji vidjeti u niže navedenom odlomku o pedijatrijskim bolesnicima.

Tablica 1: Doziranje za odrasle bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] ili klirens kreatinina [ml/min]	Metformin	Empagliflozin
≥60	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Započeti s 10 mg. U bolesnika koji podnose 10 mg i potrebna im je dodatna kontrola glikemije, doza se može povećati na 25 mg.
45 do <60	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Započeti s 10 mg. ^b Nastaviti s 10 mg u bolesnika koji već uzimaju empagliflozin.
30 do <45	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Započeti s 10 mg. ^b Nastaviti s 10 mg u bolesnika koji već uzimaju empagliflozin. ^b
<30	Metformin je kontraindiciran.	Empagliflozin se ne preporučuje.

^a Vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

^b Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću.

Oštećenje jetrene funkcije

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenom glikemijskom djelotvornošću empagliflozina. Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici su podložniji smanjenoj funkciji bubrega, Synjardy je potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika. Praćenje funkcije bubrega je nužno kako bi se spriječila laktacidoza povezana s metforminom, naročito u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U bolesnika u dobi od 75 i više godina potrebno je uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je potrebno prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju trenutnog terapijskog režima, učinkovitosti i podnošljivosti liječenja.

Ako se empagliflozin dodaje u bolesnika koji već uzimaju metformin, doza metformina treba ostati ista kakvu bolesnik već uzima. Preporučena početna doza empagliflozina iznosi 5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 10 mg). U bolesnika koji podnose 5 mg empagliflozina dvaput dnevno, a potrebna im je dodatna regulacija glikemije, doza se može povećati na 12,5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 25 mg).

Ako bolesnici prelaze s odvojenih tableta empagliflozina i metformina na lijek Synjardy, moraju zadržati istu dnevnu dozu empagliflozina i metformina koju već uzimaju ili uzimati najbližu terapijski odgovarajuću dozu metformina.

Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka Synjardy iznosi 25 mg empagliflozina i 2000 mg metformina (vidjeti opće informacije u prethodnom tekstu u dijelu 4.2).

Nema dostupnih podataka za djecu s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 m² i djecu mlađu od 10 godina.

Način primjene

Synjardy je potrebno uzimati dvaput dnevno s obrocima kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom. Tablete je potrebno progutati cijele s vodom. Svi bolesnici moraju nastaviti svoj režim prehrane s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti svoj režim prehrane s ograničenim energetske unosom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza) (vidjeti dio 4.4).
- Dijabetička pretkoma.
- Teško zatajenje bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega poput: dehidracije, teške infekcije, šoka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (naročito akutna bolest ili pogoršanje kronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka (vidjeti dio 4.4).
- Oštećenje funkcije jetre, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Empagliflozin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (vidjeti „Dijabetička ketoacidoza“ u dijelu 4.4).

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću

U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život te slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima, stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama empagliflozina.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Uz empagliflozin su opažene dijabetička ketoacidoza i glukozurija produljenog trajanja. Dijabetička ketoacidoza može nakon prekida primjene empagliflozina trajati dulje nego što se očekuje s obzirom na njegov poluvijek u plazmi (vidjeti dio 5.2). Na produljeno trajanje dijabetičke ketoacidoze mogu utjecati čimbenici koji nisu povezani s empagliflozinom, kao što je nedostatak inzulina.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Synjardy se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Podaci iz programa kliničkih ispitivanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 pokazali su povećanu pojavu DKA koja je po učestalosti bila česta u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg i 25 mg kada su primjenjivani kao dodatak inzulinu u usporedbi s placebom.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenom glikemijskom djelotvornošću empagliflozina. Empagliflozin/metformin je kontraindiciran u bolesnika s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se procjena funkcije bubrega kako slijedi:

- prije započinjanja terapije empagliflozinom/metforminom i periodično tijekom liječenja, tj. barem jedanput godišnje (vidjeti dio 4.2),
- prije započinjanja istodobne terapije bilo kojim lijekom koji može imati negativan učinak na funkciju bubrega.

Funkcija srca

Bolesnici sa zatajivanjem srca imaju veći rizik od hipoksije i insuficijencije bubrega. U bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca, Synjardy se može primjenjivati uz redoviti nadzor funkcije srca i bubrega. Za bolesnike s akutnim i nestabilnim zatajivanjem srca, Synjardy je kontraindiciran zbog sadržanog metformina (vidjeti dio 4.3).

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Rizik od deplecije volumena

Na temelju načina djelovanja inhibitora SGLT2, osmotska diureza, koja prati terapijsku glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Stoga je potreban oprez u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirani pad krvnog tlaka mogao predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina.

U bolesnika koji primaju Synjardy i sa stanjima koja mogu dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest) preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, kontrola krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja Synjardjom sve dok se gubitak tekućine ne korigira.

Starije osobe

Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Stoga je potrebno naročito paziti na njihov unos volumena u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori).

Infekcije mokraćnog sustava

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeni su slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnica i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući empagliflozin (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Synjardy te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika s dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Oštećenje funkcije jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedična povezanost između empagliflozina i oštećenja funkcije jetre nije ustanovljena.

Povišeni hematokrit

Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s izrazitim povećanjem hematokrita potrebno je pratiti i pregledati zbog moguće podležeće hematološke bolesti.

Kronična bubrežna bolest

Postoji iskustvo s empagliflozinom za liječenje šećerne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) i kod onih koji imaju i koji nemaju albuminuriju. Bolesnici s albuminurijom mogu imati više koristi od liječenja empagliflozinom.

Laboratorijska ispitivanja mokraće

Bolesnici koji uzimaju Synjardy zbog njegovog će mehanizma djelovanja imati pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

Interferencija s testom za određivanje 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću testa za određivanje 1,5-AG, jer mjerenja 1,5-AG nisu pouzdana za procjenu kontrole glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Savjetuje se primjena drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Vitamin B12

Metformin može sniziti razine vitamina B12. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B12 u serumu. Periodično praćenje razine vitamina B12 može biti potrebno u bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12. Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se provodi odgovarajuća terapija za korigiranje nedostatka vitamina B12 u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju DINAMO (vidjeti dio 5.1), sveukupni sigurnosni profil u djece i adolescenata bio je sličan poznatom sigurnosnom profilu uočenom u odraslih bolesnika, a nakon 26 tjedana liječenja nije bilo relevantnih razlika između placeba i empagliflozina u pogledu procjene rasta ili spolnog sazrijevanja.

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju od jedne godine nije opažen učinak metformina na rast i pubertet, no nema dostupnih dugoročnih podataka o tim specifičnim točkama. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje učinka metformina na te parametre u djece liječene metforminom, osobito u djece prepubertetske dobi.

Djeca u dobi između 10 i 12 godina

U ispitivanjima metformina samo je 15 bolesnika u dobi između 10 i 12 godina bilo uključeno u kontrolirana klinička ispitivanja provedena u djece i adolescenata.

Ispitivanje DINAMO uključilo je 157 bolesnika od kojih je 91 % uzimalo metformin kao osnovnu terapiju, a 25 od tih bolesnika bilo je u dobi između 10 i 12 godina.

Iako se djelotvornost i sigurnost metformina u te djece nisu razlikovale od djelotvornosti i sigurnosti u starije djece i adolescenata, preporučuje se osobit oprez kad se metformin propisuje djeci u dobi između 10 i 12 godina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena višekratnih doza empagliflozina i metformina ne mijenja značajno farmakokinetiku, niti empagliflozina ni metformina u zdravih ispitanika.

Nisu provedena ispitivanja interakcija za Synjardy. Sljedeće tvrdnje predstavljaju dostupne podatke o pojedinačnim djelatnim tvarima.

Empagliflozin

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Empagliflozin može pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje te može povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureje, mogu povećati rizik od hipoglikemije. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s empagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na empagliflozin

Podaci *in vitro* sugeriraju da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija pomoću uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7.

Empagliflozin je supstrat humanih prijenosnika za unos OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne OAT1 i OCT2. Empagliflozin je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Istodobna primjena empagliflozina s probenecidom, inhibitorom enzima UGT i prijenosnika OAT3, rezultirala je 26 %-tnim povećanjem vršne koncentracije empagliflozina u plazmi (C_{max}) i 53 %-tnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Učinak indukcije UGT-a (npr. indukcija rifampicinom ili fenitoinom) na empagliflozin nije ispitan. Ne preporučuje se istodobno liječenje poznatim induktorima enzima UGT zbog potencijalnog rizika smanjene djelotvornosti. Ako se mora istodobno primijeniti induktor UGT enzima, prikladno je praćenje kontrole glikemije radi procjene odgovora na Synjardy.

Ispitivanje interakcija s gemfibrozilom, *in vitro* inhibitorom prijenosnika OAT3 i OATP1B1/1B3, pokazala je da je C_{max} empagliflozina povećan za 15 %, a AUC za 59 % nakon istodobne primjene. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Inhibicija prijenosnika OATP1B1/1B3 putem istodobne primjene s rifampicinom rezultirala je 75 %-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} i 35 %-tnim povećanjem vrijednosti AUC za empagliflozin. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Izloženost empagliflozinu je bila slična sa i bez istodobne primjene s verapamilom, inhibitorom P-gp-a, ukazujući da inhibicija P-gp-a nema klinički značajan učinak na empagliflozin.

Ispitivanja interakcija sugeriraju da istodobna primjena s metforminom, glimepiridom, pioglitazonom, sitagliptinom, linagliptinom, varfarinom, verapamilom, ramiprilom, simvastatinom, torasemidom i hidrokortiazidom nije utjecala na farmakokinetiku empagliflozina.

Učinci empagliflozina na druge lijekove

Empagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega pa razine litija u krvi mogu biti snižene. Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon započinjanja liječenja empagliflozinom kao i nakon promjena doze. Bolesnika je potrebno uputiti liječniku koji je propisao litij kako bi mogao pratiti koncentraciju litija u serumu.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, empagliflozin ne inhibira, inaktivira ili inducira izoforme CYP450. Empagliflozin ne inhibira enzime UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, ili UGT2B7. Stoga se interakcije među lijekovima koje uključuju glavne izoforme enzima CYP450 i UGT s empagliflozinom i istodobno primijenjenim supstratima tih enzima ne smatraju vjerojatnim.

Empagliflozin ne inhibira P-gp pri terapijskim dozama. Na temelju *in vitro* ispitivanja, smatra se da nije vjerojatno da empagliflozin izaziva interakcije s djelatnim tvarima koje predstavljaju P-gp supstrate. Istodobna primjena digoksina, supstrata P-gp-a, s empagliflozinom rezultirala je 6 %-tnim povećanjem vrijednosti AUC i 14 %-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} za digoksin. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Empagliflozin ne inhibira humane prijenosnike za unos poput OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi, te se, kao takve, interakcije među lijekovima sa supstratima tih prijenosnika za unos ne smatraju vjerojatnima.

Ispitivanja interakcija provedena na zdravim dobrovoljcima sugeriraju da empagliflozin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretika i oralnih kontraceptiva.

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Transporteri organskih kationa (OCT)

Metformin je supstrat i transportera OCT1 i transportera OCT2. Istodobna primjena metformina s

- inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina putem bubrega i tako dovesti do povišenja koncentracije metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može promijeniti djelotvornost metformina i njegovu eliminaciju putem bubrega.

Stoga se savjetuje oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povisiti. Ako je potrebno, može se razmotriti i prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu promijeniti djelotvornost metformina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kombinacija čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemskim ili lokalnim putevima), beta-2 agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnike se mora informirati o tome te im se češće pratiti glukoza u krvi, naročito na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je potrebno, doza antihiperglikemijskog lijeka mora se prilagoditi tijekom liječenja drugim lijekom ili nakon prekida njegovog uzimanja.

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureje, mogu povećati rizik od hipoglikemije. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s metforminom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka ili empagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju da empagliflozin prolazi kroz posteljicu tijekom kasne trudnoće u vrlo ograničenoj količini, ali ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na rani embrionalni razvoj. Međutim, ispitivanja na životinjama su pokazala štetne učinke na postnatalni razvoj. Ograničeni podaci ukazuju da primjena metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama s kombinacijom empagliflozina i metformina ili samim metforminom pokazala su reproduktivnu toksičnost samo pri višim dozama metformina (vidjeti dio 5.3).

Kada bolesnica planira zatrudnjeti ili tijekom trudnoće, ne preporučuje se liječenje šećerne bolesti ovim lijekom, već je potrebno primjenjivati inzulini za održavanje razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima kako bi se smanjio rizik od malformacija fetusa koje su povezane s abnormalnim razinama glukoze u krvi.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Nisu opaženi učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi liječenih majki. Nisu dostupni podaci u ljudi o izlučivanju empagliflozina u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazali su da se empagliflozin i metformin izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka ovog lijeka ili empagliflozina na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama s empagliflozinom i metforminom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Synjardy malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima, naročito ako se Synjardy primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su hipoglikemija kod primjene u kombinaciji s inzulinom i/ili sulfonilurejom te gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita). Nisu identificirane dodatne nuspojave u kliničkim ispitivanjima empagliflozina kao dodatka metforminu u usporedbi s nuspojavama pojedinačnih komponenata.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava (MedDRA) u placebom kontroliranim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>		Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije ^{1, 2} Infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis i urosepsu) ^{1, 2}		Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^a	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hipoglikemija (u kombiniranoj primjeni sa sulfonilurejom ili inzulinom) ¹	Žeđ ² Snižene razine / nedostatak vitamina B12 ^{3,a}		Dijabetička ketoacidoza ^a	Laktacidoza ³
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Poremećaj osjeta okusa ³			
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Deplecija volumena ^{1, 2, d}		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Gastrointestinalni simptomi ^{3, 4}	Konstipacija			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>					Abnormalni nalazi pretrage jetrene funkcije ³ Hepatitis ³
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Svrbež (generalizirani) ^{2, 3} Osip	Urtikarija Angioedem		Eritem ³
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Pojačano mokrenje ^{1, 2}	Dizurija ²		Tubulointersticijski nefritis
<i>Pretrage</i>		Povišene razine lipida u serumu ^{2, b}	Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije ¹ Povišena vrijednost hematokrita ^{2, c}		

¹ Za dodatne informacije vidjeti niže navedene odjeljke

² Identificirane nuspojave monoterapije empagliflozinom

³ Identificirane nuspojave monoterapije metforminom

⁴ Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka apetita najčešće se javljaju tijekom započinjanja terapije i u većini slučajeva spontano nestaju.

^a Vidjeti dio 4.4

^b Srednje vrijednosti postotnih povećanja od početne vrijednosti za empagliflozin 10 mg odnosno 25 mg naspram placeba bile su: ukupni kolesterol 5,0 % i 5,2 % naspram 3,7 %; HDL-kolesterol 4,6 % i 2,7 % naspram -0,5 %; LDL-kolesterol 9,1 % i 8,7 % naspram 7,8 %; trigliceridi 5,4 % i 10,8 % naspram 12,1 %.

^c Srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita bile su 3,6 % za empagliflozin 10 mg, odnosno 4,0 % za empagliflozin 25 mg, u usporedbi s 0 % za placebo. U ispitivanju EMPA-REG Outcome vrijednosti hematokrita vratile su se prema početnim vrijednostima nakon razdoblja praćenja od 30 dana nakon prekida liječenja.

^d Druženi podaci iz ispitivanja empagliflozina u bolesnika sa zatajenjem srca (pri čemu je polovica bolesnika imalo šećernu bolest tipa 2) pokazali su veću učestalost deplecije volumena („vrlo često“: 11,4 % za empagliflozin naspram 9,7 % za placebo).

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnom liječenju u odgovarajućim ispitivanjima i bila je slična uz empagliflozin i placebo kao dodatkom metforminu, kao dodatkom linagliptinu i metforminu, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama i kao dodatak standardnom liječenju. Povećana učestalost je zabilježena kada je empagliflozin primjenjivan kao dodatak metforminu i sulfonilureji (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %) ili kao dodatak metforminu ili inzulinu (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 %, placebo 34,7 %).

Teška hipoglikemija (događaji koji zahtijevaju pomoć)

Ukupna učestalost bolesnika s događajima teške hipoglikemije bila je niska (< 1 %) i slična uz empagliflozin i placebo kao dodatkom metforminu, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama i kao dodatak standardnom liječenju. Događaji teške hipoglikemije pojavili su se u 0,5 % bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg, 0 % bolesnika liječenih empagliflozinom 25 mg i 0,5 % bolesnika koji su primali placebo kao dodatak metforminu ili inzulinu. Niti jedan bolesnik nije imao događaj teške hipoglikemije u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom i kao dodatak linagliptinu i metforminu.

Infekcije mokraćnog sustava

Sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaji bila je veća u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin od 10 mg (8,8 %) u usporedbi s bolesnicima koji su primali empagliflozin 25 mg (6,6 %) ili placebo (7,8 %). Slično placebo, infekcija mokraćnog sustava bila je češće prijavljena u bolesnika liječenih empagliflozinom s anamnezom kroničnih ili ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava. Intenzitet (tj. blag/umjeren/težak) infekcija mokraćnog sustava bio je sličan onom u bolesnika koji su primali placebo. Događaji infekcije mokraćnog sustava češće su bile prijavljene u bolesnicima liječenih empagliflozinom 10 mg u odnosu na placebo, ali ne za bolesnice liječene empagliflozinom 25 mg. Učestalosti infekcija mokraćnog sustava bile su niske u muških bolesnika te uravnotežena među liječenim skupinama.

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije češće su bile prijavljene u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin 10 mg (4,0 %) i empagliflozin 25 mg (3,9 %) u usporedbi s placebom (1,3 %), te su češće bile prijavljene u bolesnika liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom. Razlika u učestalosti za muške bolesnike bila je slabije izražena. Infekcije genitalnog trakta bile su blagog ili umjerenog intenziteta, niti jedna nije bila teškog intenziteta.

Istodobno s genitalnim infekcijama zabilježeni su slučajevi fimoze / stečene fimoze koji su u nekim slučajevima zahtijevali cirkumciziju.

Pojačano mokrenje

Kao što se očekivalo s obzirom na mehanizam djelovanja, opaženo je češće pojačano mokrenje (pretragom preporučenih izraza uključujući polakizuriju, poliuriju i nokturiju) u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin 10 mg (3,0 %) i empagliflozin 25 mg (2,9 %) u usporedbi s placebom (1,4 %) kao dodatkom terapiji metforminom. Pojačano mokrenje je uglavnom bilo blagog ili umjerenog intenziteta. Učestalost prijavljene nokturije je bila usporediva između placeba i empagliflozina (< 1 %).

Delecija volumena

Sveukupna učestalost delecije volumena (uključujući prethodno definirane izraze sniženja krvnog tlaka (izmjeren ambulantno), sniženja sistoličkog krvnog tlaka, dehidracije, hipotenzije, hipovolemije, ortostatske hipotenzije i sinkope) bila je niska u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin: 0,6 % za empagliflozin 10 mg, 0,3 % za empagliflozin 25 mg i 0,1 % za placebo. Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status u bolesnika u dobi od 75 i više godina. U bolesnika u dobi od ≥ 75 godina događaji delecije volumena prijavljeni su u jednog bolesnika liječenog empagliflozinom 25 mg kao dodatkom terapiji metforminom.

Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije

Ukupna učestalost bolesnika s povišenom razinom kreatinina u krvi i sniženom brzinom glomerularne filtracije bila je slična između empagliflozina i placeba kao dodatak metforminu (povišena razina kreatinina u krvi: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,4%; snižena brzina glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,2%). Početna povišenja kreatinina i početna sniženja procijenjenih brzina glomerularne filtracije u bolesnika liječenih empagliflozinom kao dodatkom terapiji metforminom općenito su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilna nakon prekida liječenja. Dosljedno tome, bolesnici liječeni empagliflozinom u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME imali su početni pad vrijednosti eGFR (srednja vrijednost: 3 ml/min/1,73 m²). Potom se vrijednost eGFR održala tijekom kontinuiranog liječenja. Srednja vrijednost eGFR vratila se na početnu nakon prekida liječenja, što pokazuje da akutne hemodinamičke promjene mogu imati ulogu u ovim promjenama funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju DINAMO liječeno je 157 djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2, pri čemu je 52 bolesnika primalo empagliflozin, 52 linagliptin, a 53 placebo (vidjeti dio 5.1). Tijekom faze kontrolirane placebom, najčešća nuspojava bila je hipoglikemija (empagliflozin 10 mg i 25 mg, objedinjeno: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Nijedan od tih slučajeva nije bio težak niti je zahtijevao pomoć.

Sigurnosni profil u djece uglavnom je bio sličan sigurnosnom profilu u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Empagliflozin

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima jednokratnih doza do 800 mg empagliflozina (što odgovara dozi 32 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u zdravih dobrovoljaca i višekratnih dnevnih doza do 100 mg empagliflozina (što odgovara dozi 4 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nisu pokazale toksičnost. Empagliflozin je povećao izlučivanje glukoze mokraćom dovodeći do povećanja volumena mokraće. Opaženo povećanje volumena mokraće nije bilo ovisno o dozi niti klinički značajno. Ne postoje iskustva s dozama višim od 800 mg u ljudi.

Metformin

Hipoglikemija nije opažena pri dozama metformina do 85 g, iako se laktacidoza pojavila u tim okolnostima. Visoko predoziranje metforminom ili istodobni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje te se mora bolnički liječiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Terapija

U slučaju predoziranja potrebno je započeti liječenje koje odgovara bolesnikovom kliničkom statusu. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza. Uklanjanje empagliflozina hemodijalizom nije ispitivano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se primjenjuju u šećernoj bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD20

Mehanizam djelovanja

Synjardy kombinira dva antihiperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja kako bi se poboljšala regulacija glikemije u bolesnika s šećernom bolešću tipa 2: empagliflozin, inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) i metforminklorid, član skupine bigvanida.

Empagliflozin

Empagliflozin je reverzibilni, visoko potentni (IC₅₀ iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni inhibitor SGLT2. Empagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva te je 5000 puta selektivniji za SGLT2 naspram SGLT1, glavnog prijenosnika odgovornog za apsorpciju glukoze u crijevu. SGLT2 je visoko izražen u bubrezima, dok u drugim tkivima nije prisutan ili je vrlo nizak. Kao glavni prijenosnik odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz

glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbira veća količina glukoze.

Empagliflozin poboljšava regulaciju glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na način da smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminira pomoću tog glukuretskog mehanizma ovisna je o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija SGLT2 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze u mokraću. Povrh toga, započinjanje terapije empagliflozinom povećava izlučivanje natrija što rezultira osmotskom diurezom i smanjenim intravaskularnim volumenom.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izlučivanje glukoze mokraćom povećalo se odmah nakon prve doze empagliflozina te je bilo stabilno tijekom 24-satnog intervala doziranja. Povećano izlučivanje glukoze mokraćom održalo se pri kraju 4-tjednog razdoblja liječenja iznoseći u prosjeku približno 78 g/dan uz empagliflozin 25 mg. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći rezultiralo je trenutnim sniženjem razina glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Empagliflozin snižava razinu glukoze natašte i nakon jela. Mehanizam djelovanja empagliflozina neovisan je o funkciji beta-stanica i inzulinskom putu, što doprinosi niskom riziku od hipoglikemije. Zabilježeno je poboljšanje surogatnih biljega funkcije beta-stanica uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment- β*). Nadalje, izlučivanje glukoze mokraćom pokreće gubitak kalorija koji je povezan s gubitkom tjelesne masti i smanjenjem tjelesne težine. Glukozurija, koja je opažena uz empagliflozin, bila je praćena blagom diurezom, koja može doprinijeti trajnom i umjerenom snižavanju krvnog tlaka. Glukozurija, natriureza i osmotska diureza opažene uz empagliflozin mogu doprinijeti poboljšanju u kardiovaskularnim ishodima.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima, koji snižava bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. On ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne stvara hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem triju mehanizama:

- smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize,
- u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulini, poboljšanjem perifernog unosa i iskorištavanja glukoze,
- i odgodom apsorpcije glukoze u crijevima.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu. Metformin povećava kapacitet prijenosa svih dosad poznatih vrsta membranskih prijenosnika glukoze (GLUT).

U ljudi, neovisno o njegovom djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljne učinke na metabolizam lipida, što je bilo pokazano pri terapijskim dozama u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg ili dugog trajanja: metformin smanjuje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta integralni su dio liječenja šećerne bolesti tipa 2.

Glikemijska djelotvornost i kardiovaskularni ishodi bili su ocijenjeni u ukupno 10 366 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u 9 dvostruko slijepih, placebom ili aktivno kontroliranih kliničkih ispitivanja u minimalnom trajanju od 24 tjedna, od kojih je 2950 bolesnika primilo empagliflozin 10 mg, a njih 3701 empagliflozin 25 mg kao dodatak terapiji metforminom. Od toga je 266 ili 264 bolesnika bilo liječeno empagliflozinom 10 mg odnosno 25 mg kao dodatkom metforminu plus inzulini.

Liječenje empagliflozinom u kombinaciji s metforminom sa ili bez drugih antidijabetika (pioglitazona, sulfonilureje, inhibitora enzima DPP-4 i inzulina) dovelo je do klinički značajnih poboljšanja

vrijednosti HbA1c, glukoze u plazmi natašte (*engl. fasting plasma glucose, FPG*), tjelesne težine, te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Primjena empagliflozina 25 mg rezultirala je većim udjelom bolesnika s postignutim ciljnim vrijednostima HbA1c nižim od 7 % i manjim brojem bolesnika koji su trebali dodatno liječenje u cilju postizanja zadovoljavajuće glikemije (*engl. glycaemic rescue*) u usporedbi s primjenom empagliflozina 10 mg i placeba. U bolesnika u dobi 75 i više godina, brojčano manja sniženja vrijednosti HbA1c opažena su pri liječenju empagliflozinom. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim sniženjem vrijednosti HbA1c. Povrh toga, empagliflozin kao dodatak standardnom liječenju je smanjio kardiovaskularni mortalitet u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti.

Empagliflozin kao dodatak metforminu, sulfonilureji, pioglitazonu

Empagliflozin kao dodatak metforminu, metforminu i sulfonilureji ili pioglitazonu i metforminu rezultirao je statistički značajnim ($p < 0,0001$) sniženjem vrijednosti HbA1c i smanjenjem tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 3). Nadalje, došlo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG-a, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom. U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovih ispitivanja, sniženje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bilo je održano do 76. tjedna.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti 24-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja

Dodatak terapiji metforminom^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,94	7,86
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	79,73	81,59	82,21
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Sistolički krvni tlak (mmHg)²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,6	129,6	130,0
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika od placeba ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)

Dodatak terapiji metforminom i sulfonilurejom^a			
N	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
	225	225	216
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	76,23	77,08	77,50
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
Sistolički krvni tlak (mmHg)²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,8	128,7	129,3
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika od placeba ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Dodatak terapiji pioglitazonom +/- metformin^b			
N	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
	124	125	127
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	79,45	79,44	80,98
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,40	-1,74	-1,59
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127

Sistolički krvni tlak (mmHg)^{2, 3}			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	125,5	126,3	126,3
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,8	-3,5	-3,3
Razlika od placeba ¹ (95 % CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

^aPotpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

^bAnaliza podskupina u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (FAS, LOCF)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

³ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

* p-vrijednost < 0,0001

** p-vrijednost < 0,01

Empagliflozin u kombinaciji s metforminom u prethodno neliječenih bolesnika

Ispitivanje s faktorskim dizajnom u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti empagliflozina u prethodno neliječenih bolesnika. Liječenje empagliflozinom u kombinaciji s metforminom (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg; te 12,5 mg i 1000 mg davani dvaput dnevno) pružilo je statistički značajna poboljšanja vrijednosti HbA1c (Tablica 4) i dovelo je do većih smanjenja vrijednosti FPG (u usporedbi s pojedinačnim komponentama) i tjelesne težine (u usporedbi s metforminom).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u 24. tjednu za empagliflozin u kombinaciji s metforminom u usporedbi s pojedinačnim komponentama^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Usporedba naspram empa (95 % CI) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Usporedba naspram met (95 % CI) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

^a Analize su provedene na potpunom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS) pomoću pristupa opaženih slučajeva (engl. *observed cases*, OC)

^b Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan kada se daje uz metformin

^c Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan

* $p < 0,0062$ za HbA1c

Empagliflozin u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina

U bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg, liječenje empagliflozinom 10 mg ili 25 mg rezultiralo je statistički značajnim ($p < 0,0001$) smanjenjima HbA1c i tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 5). Liječenje je dodatno rezultiralo klinički značajnim smanjenjima vrijednosti FPG, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti placebom kontroliranog ispitivanja koje je trajalo 24 tjedna u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg

Dodatak metforminu i linagliptinu 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,96	7,97	7,97
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,14	-0,65	-0,56
Razlika od placeba (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7% uz početnu vrijednost HbA1c \geq 7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Tjelesna težina (kg)³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	82,3	88,4	84,4
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika od placeba (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Sistolički krvni tlak (mmHg)⁴			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	130,1	130,4	131,0
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika od placeba (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testnog postupka za sekundarne mjere ishoda

³ Modeli miješanih učinaka za ponovljena mjerenja (MMRM model od engl. *mixed effects models for repeated measurements*) na potpunom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS; pomoću pristupa opaženih slučajeva, engl. *observed cases*, OC) uključivao je početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR (MDRD od engl. *Modification of Diet in Renal Disease*), zemljopisno područje, posjetu, liječenje i liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete (engl. *treatment by visit interaction*). Za težinu je uključena početna vrijednost težine.

⁴ MMRM model je uključivao početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka i početnu vrijednost HbA1c kao linearnu(e) kovarijantu(e), te početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje, liječenje, posjetu i posjetu s obzirom na interakciju tijekom liječenja (engl. *visit by treatment interaction*) kao fiksne učinke.

⁵ Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

⁶ Bolesnici randomizirani u skupine empagliflozin 10 mg ili 25 mg primali su empagliflozin 10 mg ili 25 mg i linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

* p-vrijednost < 0,0001

U prethodno određenoj podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c većom ili jednakom 8,5% smanjenje od početne vrijednosti HbA1c bilo je -1,3% uz empagliflozin 10 mg ili 25 mg u 24. tjednu ($p < 0,0001$) u usporedbi s placebom.

Podaci iz 24-mjesečne terapije empagliflozinom kao dodatkom metforminu u usporedbi s glimepiridom

U ispitivanju u kojem su uspoređivane djelotvornost i sigurnost empagliflozina 25 mg naspram glimepirida (do 4 mg na dan) u bolesnika s nezadovoljavajućom regulacijom glikemije na monoterapiji metforminom, svakodnevno liječenje empagliflozinom rezultiralo je superiornim sniženjem vrijednosti HbA1c (Tablica 6) te klinički značajnim sniženjem vrijednosti FPG u usporedbi s glimepiridom. Svakodnevna primjena empagliflozina rezultirala je statistički značajnim smanjenjem tjelesne težine, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te statistički značajnim nižim udjelom bolesnika s hipoglikemijskim događajima u usporedbi s glimepiridom (2,5 % za empagliflozin, 24,2 % za glimepirid, $p < 0,0001$).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u 104. tjednu u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivao empagliflozin naspram glimepirida kao dodatak metforminu^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,92	7,92
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,66	-0,55
Razlika od glimepirida ¹ (97,5 % CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	82,52	83,03
Promjena od početne vrijednosti ¹	-3,12	1,34
Razlika od glimepirida ¹ (97,5 % CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
Sistolički krvni tlak (mmHg)³		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	133,4	133,5
Promjena od početne vrijednosti ¹	-3,1	2,5
Razlika od glimepirida ¹ (97,5 % CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^aPotpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

^b Do 4 mg glimepirida

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

³ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

* p-vrijednost < 0,0001 za neinferiornost i p-vrijednost = 0,0153 za superiornost

** p-vrijednost < 0,0001

Dodatak terapiji inzulinom

Empagliflozin kao dodatak inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno uz istodobnu terapiju metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana i posljednjih 12 tjedana doza inzulina je bila stalna, ali se između 19. i 40. tjedna prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] preprandijalno i razine glukoze < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] postprandijalno.

U 18. tjednu empagliflozin je doveo do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (Tablica 7).

U 52. tjednu liječenje empagliflozinom je rezultiralo statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA1c i uštedom inzulina u usporedbi s placebom te sniženjem tjelesne težine.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u 18. i 52. tjednu u placebo kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka višekratnim dnevnim dozama inzulina uz istodobnu terapiju metforminom.

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) u 18. tjednu^a			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,29	8,42	8,29
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) u 52. tjednu^b			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,26	8,43	8,38
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c < 7 % s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 7 % u 52. tjednu^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Doza inzulina (IU/dan) u 52. tjednu^{b, 3}			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	91,01	91,77	90,22
Promjena od početne vrijednosti ¹	12,84	0,22	-2,25
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Tjelesna težina (kg) u 52. tjednu^b			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	97,78	98,86	94,93
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,42	-2,47	-1,94
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Analiza podskupine u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (FAS, LOCF)

^b Analiza podskupine u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu, LOCF)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

³ 19. - 40. tjedan režima liječenja usmjerenog ka cilju (engl. *treat-to-target*) za prilagođavanje doze inzulina kako bi se postigle prethodno definirane ciljne razine glukoze u krvi (< 100 mg/dl (5,5 mmol/l) preprandijalno, < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) postprandijalno)

** p-vrijednost ≤ 0,0005

** p-vrijednost < 0,005

Empagliflozin kao dodatak bazalnom inzulinu

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu s istodobnom terapijom metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedana. Tijekom početnih 18 tjedana doza inzulina je bila stabilna, ali se prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze natašte (FPG) < 110 mg/dl u slijedećih 60 tjedana.

U 18. tjednu empagliflozin je postigao statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA1c. Veći udio bolesnika liječenih empagliflozinom s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 7,0\%$ postigao je ciljnu vrijednost < 7 % u usporedbi s placebom (tablica 8).

U 78. tjednu održano je smanjenje vrijednosti HbA1c kao i učinak empagliflozina na uštedu inzulina. Nadalje, terapija empagliflozinom rezultirala je sniženjem vrijednosti FPG-a, tjelesne težine i krvnog tlaka.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u 18. i 78. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu s metforminom^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) u 18. tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,02	8,21	8,35
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) u 78. tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,03	8,24	8,29
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Doza bazalnog inzulina (IU/dan) u 78. tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	49,61	47,25	49,37
Promjena od početne vrijednosti ¹	4,14	-2,07	-0,28
Razlika od placeba ¹ (97,5 % CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

^a Analiza podskupina iz potpunog skupa za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom - ispitanici koji su završili ispitivanje s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

* p-vrijednost < 0,0001

** p-vrijednost $\leq 0,025$

Empagliflozin i linagliptin kao dodatna terapija metforminu

U dvostruko slijepom ispitivanju bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, liječenje, u trajanju od 24 tjedna, objema dozama empagliflozina plus linagliptin kao dodatkom terapiji metforminom dovelo je statistički značajnog ($p < 0,0001$) smanjenja vrijednosti HbA1c (promjena u odnosu na početnu vrijednost od -1,08 % za empagliflozin 10 mg plus linagliptin 5 mg, -1,19 % za empagliflozin 25 mg plus linagliptin 5 mg, -0,70 % za linagliptin 5 mg). U usporedbi

s linagliptinom 5 mg, obje doze empagliflozina plus linagliptin 5 mg dovele su do statistički značajnog sniženja vrijednosti FPG-a i krvnog tlaka. Objе doze dovele su do sličnih statistički značajnih smanjenja tjelesne težine, izraženih u kg i kao postotna promjena. Veći udio bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 7,0\%$, koji su liječeni kombinacijom empagliflozin plus linagliptin, postigli su ciljnu vrijednost HbA1c $< 7\%$ u usporedbi s linagliptinom 5 mg. Klinički značajna smanjenja vrijednosti HbA1c održana su tijekom 52 tjedna.

Empagliflozin dvaput dnevno naspram jedanput dnevno kao dodatak terapiji metforminom

Djelotvornost i sigurnost liječenja empagliflozinom dvaput dnevno naspram jedanput dnevno (dnevna doza od 10 mg i 25 mg) kao dodatna terapija u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije monoterapijom metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 16 tjedana. Sva liječenja empagliflozinom rezultirala su značajnim sniženjima vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost (ukupna srednja vrijednost 7,8 %) nakon 16 tjedana liječenja u usporedbi s placebom. Režimi liječenja dvjema dnevnim dozama empagliflozina uz osnovnu terapiju metforminom doveli su do usporedivih smanjenja vrijednosti HbA1c naspram režima jednokratnog dnevnog doziranja pri čemu je razlika liječenja u smanjenjima vrijednosti HbA1c od početne vrijednosti do 16. tjedna iznosila -0,02 % (95 % CI -0,16, 0,13) za empagliflozin 5 mg dvaput dnevno naspram 10 mg jedanput dnevno, te -0,11 % (95 % CI -0,26, 0,03) za empagliflozin 12,5 mg dvaput dnevno naspram 25 mg jedanput dnevno.

Kardiovaskularni ishod

Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje EMPA-REG OUTCOME usporedilo je združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg s placebom, kao dodatak standardnom liječenju u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i već ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti. Ukupno 7020 bolesnika je bilo liječeno (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) i praćeno tijekom medijana od 3,1 godine. Srednja dob je bila 63 godine, srednja vrijednost HbA1c je bila 8,1 %, a 71,5 % su bili muškarci. Na početku ispitivanja, 74 % bolesnika je bilo liječeno metforminom, 48 % inzulinom, a 43 % sulfonilurejom. Oko polovica bolesnika (52,2 %) imalo je vrijednost eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % njih 45-60 ml/min/1,73 m² te 7,7 % njih 30-45 ml/min/1,73 m².

U 12. tjednu, u usporedbi s početnom vrijednosti od 0,11 % (0,02) u placebo skupini, opaženo je prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,65 % (0,02) i 0,71 % (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg. Nakon prvih 12 tjedana kontrola glikemije se optimizirala neovisno o liječenju u ispitivanju. Stoga je učinak bio oslabljen u 94. tjednu uz prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,08 % (0,02) u placebo skupini, 0,50 % (0,02) i 0,55 % (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg.

U usporedbi s placebom empagliflozin je bio superioran u sprječavanju primarne kombinirane mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Učinak liječenja predvodilo je značajno smanjenje kardiovaskularne smrti bez značajne promjene kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili kod moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti je bilo usporedivo za empagliflozin 10 mg i 25 mg (Slika 1) te potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljenjem (Tablica 9). U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME učinak empagliflozina na primarnu kombiniranu mjeru ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda većinom nije ovisio o glikemijskoj kontroli ili bubrežnoj funkciji (eGFR) i općenito je bio dosljedan u svim kategorijama eGFR-a sve do eGFR-a od 30 ml/min/1,73 m².

Djelotvornost u sprječavanju kardiovaskularnog mortaliteta nije bila uvjerljivo ustanovljena u bolesnika koji su istodobno primjenjivali empagliflozin i DPP-4 inhibitore niti u bolesnika crne rase, jer je zastupljenost ovih skupina u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME bila ograničena.

Tablica 9: Učinak liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine komponente i mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2 333	4 687
Vrijeme do prvog događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Omjer hazarda naspram placeba (95,02 % CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
p-vrijednost za superiornost		0,0382
Kardiovaskularna smrt N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-vrijednost		<0,0001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-vrijednost		0,2189
Moždani udar bez smrtnog ishoda N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-vrijednost		0,1638
Mortalitet svih uzroka N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-vrijednost		<0,0001
Nekardiovaskularni mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Omjer hazarda naspram placeba (95 % CI)		0,84 (0,60; 1,16)

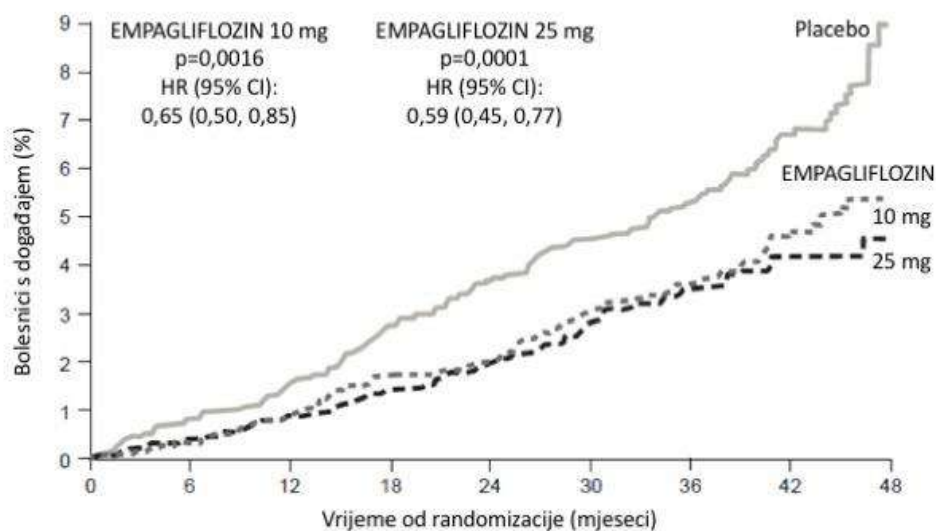
^a Liječeni set ispitanika, tj. bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

^b Doze empagliflozina 10 mg i 25 mg, združeno.

* Budući da su podaci iz ispitivanja bili uključeni u interim analizu, primijenjen je dvostrani 95,02 %-tni interval pouzdanosti što odgovara p-vrijednosti od manje od 0,0498 za značajnost.

Slika 1 Vrijeme do pojave kardiovaskularne smrti u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME

Pojedinačne doze empagliflozina naspram placeba



Br. s rizikom	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Zatajivanje srca koje zahtijeva hospitalizaciju

U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin je smanjio rizik od zatajivanja srca koje zahtijeva hospitalizaciju u usporedbi s placebom (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropatija

U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, HR je za razdoblje do prvog događaja nefropatije iznosio 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7%) naspram placeba (18,8%).

Povrh toga, uz empagliflozin je bila učestalija (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) pojava perzistirajuće normoalbuminurije ili mikroalbuminurije (49,7%) u bolesnika s početnom makroalbuminurijom u usporedbi s placebom (28,8%).

Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka

Liječenje empagliflozinom kao dodatkom metforminu ili metformin plus sulfonilureja rezultiralo je klinički značajnim poboljšanjem vrijednosti glukoze 2 sata nakon obroka (test tolerancije nakon obroka) u 24. tjednu (dodatak terapiji metforminom, placebo: +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, dodatak terapiji metforminu plus sulfonilureja, placebo: -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Bolesnici s početnom vrijednošću HbA1c \geq 9 %

U prethodno specificiranoj analizi ispitanika s početnom vrijednošću HbA1c \geq 9,0 % liječenje empagliflozinom 10 mg ili 25 mg kao dodatkom metforminu rezultiralo je statistički značajnim sniženjima vrijednosti HbA1c u 24. tjednu (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost u iznosu od -1,49 % za empagliflozin od 25 mg, -1,40 % za empagliflozin od 10 mg te -0,44 % za placebo).

Tjelesna težina

U prethodno specificiranoj združenoj analizi četiriju placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom (68 % svih bolesnika primali su osnovnu terapiju metforminom) rezultiralo je smanjenjem tjelesne težine u usporedbi s placebom u 24. tjednu (-2,04 kg za empagliflozin 10 mg, -2,26 kg za empagliflozin 25 mg i -0,24 kg za placebo) koje se održalo do 52. tjedna (-1,96 kg za empagliflozin 10 mg, -2,25 kg za empagliflozin 25 mg i -0,16 kg za placebo).

Krvni tlak

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim krvnim tlakom na različitim antidijabetičkim lijekovima i do dvije antihipertenzivne terapije. Liječenje empagliflozinom jedanput dnevno rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti HbA1c i 24-satnog srednjeg sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka utvrđenog ambulantnim praćenjem krvnog tlaka (Tablica 10). Liječenje empagliflozinom dovelo je do sniženja sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka mjenjenog u sjedećem položaju.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu placebom kontroliranog ispitivanja empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nekontroliranim krvnim tlakom^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) u 12. tjednu¹			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,87	7,92
Promjena od početne vrijednosti ²	0,03	-0,59	-0,62
Razlika od placeba ¹ (95 % CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-satni SKT u 12. tjednu³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	131,72	131,34	131,18
Promjena od početne vrijednosti ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Razlika od placeba ⁴ (95 % CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-satni DKT u 12. tjednu³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	75,16	75,13	74,64
Promjena od početne vrijednosti ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Razlika od placeba ⁵ (95 % CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^aPotpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS)

¹ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*)

² Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

³ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*) ili promjene pomoćne antihipertenzivne terapije (engl. *antihypertensive rescue therapy*)

⁴ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (SKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

⁵ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

* p-vrijednost < 0,0001

** p-vrijednost < 0,001

U prethodno specificiranoj združenoj analizi četiriju placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom (68 % svih bolesnika primali su osnovnu terapiju metforminom) rezultiralo je sniženjem sistoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg, empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) u usporedbi s placebom (-0,5 mmHg) kao i dijastoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg, empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) u usporedbi s placebom (-0,5 mmHg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna.

Metformin

Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje utvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne regulacije glikemije u šećernoj bolesti tipa 2. Analiza rezultata za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom koji su liječeni metforminom nakon neuspjeha liječenja samo režimom prehrane pokazala je:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s šećernom bolešću u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1 000 bolesnik-godina) naspram samo režima

prehrane (43,3 događaja/1 000 bolesnik-godina), $p= 0,0023$ te naspram skupina liječenih kombinacijom sa sulfonilurejom i inzulinom u monoterapiji (40,1 događaja/1 000 bolesnik-godina), $p= 0,0034$,

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svake smrtnosti povezane s šećernom bolešću: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo režim prehrane 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p= 0,017$.
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina naspram samo režima prehrane 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ($p= 0,011$) te naspram skupina liječenih kombinacijom sa sulfonilurejom i inzulinom u monoterapiji 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina ($p= 0,021$),
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo režim prehrane 18 događaja/1000 bolesnik-godina ($p= 0,01$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Synjardy u svim podskupinama pedijatrijske populacije u dobi od rođenja do manje od 10 godina sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička djelotvornost i sigurnost empagliflozina (10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg) i linagliptina (5 mg) jedanput dnevno ispitana je u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u placebom kontroliranom ispitivanju (DINAMO) tijekom 26 tjedana nakon čega je uslijedio produžetak ispitivanja sigurnosti primjene koji je trajao do 52. tjedna. Osnovne terapije kao dodatak dijete i tjelovježbi uključivale su metformin (51 %), kombinaciju metformina i inzulina (40,1 %), inzulin (3,2 %) ili ništa (5,7 %).

Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA1c u 26. tjednu između empagliflozina ($N = 52$) i placeba ($N = 53$) od -0,84 % bila je klinički značajna i statistički značajna (95 % CI -1,50; -0,19, $p = 0,0116$). Povrh toga, liječenje empagliflozinom naspram placeba rezultiralo je klinički značajnom prilagođenom srednjom vrijednošću promjene FPG-a od -35,2 mg/dl (95 % CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)]. U podskupini koja je primala metformin ($N = 48$ kod empagliflozina, $N = 47$ kod placeba) te su vrijednosti iznosile -0,76 % (95 % CI -1,45 %; -0,08 %) za HbA1c i -38,28 mg/dl (95 % CI: -60,47 do -16,10) za FPG.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Synjardy

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazali su da su Synjardy (empagliflozin/metforminklorid) kombinirane tablete od 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1000 mg bioekvivalentne istodobnoj primjeni odgovarajućih doza empagliflozina i metformina kao pojedinačnih tableta.

Primjena empagliflozin/metformina od 12,5 mg/1000 mg uz hranu rezultirala je smanjenjem vrijednosti AUC od 9 % te smanjenjem vrijednosti C_{max} od 28 % za empagliflozin u usporedbi s uvjetima natašte. Za metformin vrijednost AUC se smanjila za 12 %, a vrijednost C_{max} se smanjila za 26 % u usporedbi s uvjetima natašte. Opaženi učinak hrane na empagliflozin i metformin nije se smatrao klinički značajnim. Međutim, kako se preporučuje uzimanje metformina uz obroke, također se predlaže uzimanje Synjardyja s hranom.

Sljedeće tvrdnje predstavljaju farmakokinetička svojstva za pojedinačne djelatne tvari lijeka Synjardy.

Empagliflozin

Apsorpcija

Farmakokinetika empagliflozina opsežno je karakterizirana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon peroralne primjene, empagliflozin se brzo apsorbirao, s pojavom

vršnih koncentracija u plazmi pri medijanu t_{max} od 1,5 sati nakon primijene doze. Potom su se koncentracije u plazmi smanjile na bifazni način s brзом distribucijskom fazom i relativno sporom terminalnom fazom. Srednje vrijednosti plazmatskog AUC i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h/l i 259 nmol/l uz empagliflozin 10 mg te 4740 nmol.h/l i 687 nmol/l uz empagliflozin 25 mg primijenjenim jedanput dnevno. Sistemska izloženost empagliflozinu povećala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što upućuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vrijeme. Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici empagliflozina između zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Farmakokinetike empagliflozina 5 mg dvaput dnevno i empagliflozina 10 mg jedanput dnevno uspoređivale su se u zdravih ispitanika. Ukupna izloženost (AUC_{ss}) empagliflozinu tijekom 24 sata uz empagliflozin 5 mg primijenjen dvaput dnevno bila je slična empagliflozinu 10 mg primijenjenom jedanput dnevno. Kao što se pretpostavljalo, empagliflozin 5 mg primijenjen dvaput dnevno u usporedbi s empagliflozinom 10 mg primijenjenim jedanput dnevno rezultirao je nižim vrijednostima C_{max} i većim najnižim koncentracijama empagliflozina u plazmi (C_{min}).

Primjena empagliflozina 25 mg nakon unosa obroka s visokim sadržajem masti i kalorija rezultirala je neznatno nižom izloženošću; AUC se smanjio za približno 16 %, a C_{max} za približno 37 % u usporedbi sa stanjem natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku empagliflozina nije se smatrao klinički značajnim te se empagliflozin može primijenjivati sa ili bez hrane. Slični rezultati postignuti su kada su se Synjardy (empagliflozin/metformin) kombinirane tablete primjenjivale uz obrok s visokim sadržajem masti i kalorija.

Distribucija

Na temelju farmakokinetičke analize populacije procijenjeno je da je prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 73,8 l. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C]-empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, raspodjela u crvene krvne stanice je iznosila približno 37 %, a vezanje na proteine plazme 86 %.

Biotransformacija

U humanoј plazmi nisu pronađeni glavni metaboliti empagliflozina prema definiciji od najmanje 10 % ukupnog materijala povezanog s lijekom, a najzastupljeniji metaboliti bila su tri konjugata glukuronida (2-, 3-, i 6-O-glukuronid). *In vitro* ispitivanja ukazuju da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija pomoću uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacija

Na temelju farmakokinetičke analize populacije procijenjeno je da prividni terminalni poluvijek eliminacije empagliflozina iznosi 12,4 sati, a prividni oralni klirens 10,6 l/sat. Interindividualne i rezidualne varijabilnosti za oralni klirens empagliflozina iznosile su 39,1 % odnosno 35,8 %. Doziranjem jedanput na dan plazmatske koncentracije empagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže postignute su petom dozom. U skladu s poluvijekom, u stanju dinamičke ravnoteže opažena je akumulacija do 22 % u odnosu na plazmatski AUC. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C] empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, oko 96 % radioaktivnosti povezane s lijekom bilo je izlučeno putem fecesa (41 %) ili urina (54 %). Većina radioaktivnosti povezane s lijekom, koja je pronađena u fecesu, bila je u obliku nepromijenjenog roditeljskog lijeka, a približno polovina radioaktivnosti povezane s lijekom, koja se izlučila mokraćom, bila je u obliku nepromijenjenog roditeljskog lijeka.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 - < 90 ml/min.) i bolesnika sa zatajenjem bubrega/terminalnim stadijem bolesti bubrega, AUC

empagliflozina se povećao za približno 18 %, 20 %, 66 % odnosno 48 % u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i zatajenjem bubrega/terminalnim stadijem bolesti bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su približno 20 % više u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem klirensa kreatinina, dovodeći do povećanja izloženosti lijeku.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, prema klasifikaciji Child-Pugh, AUC empagliflozina se povećao za približno 23 %, 47 % odnosno 75 %, a C_{max} za približno 4 %, 23 % odnosno 48 % u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

Indeks tjelesne mase (ITM)

Na osnovi farmakokinetičke analize populacije, indeks tjelesne mase (ITM) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina. U ovoj analizi procijenjeno je da je AUC bio 5,82 %, 10,4 % i 17,3 % niži u ispitanika s ITM 30, 35 odnosno 45 kg/m² u usporedbi s ispitanicima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m².

Spol

Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi farmakokinetičke analize populacije.

Rasa

U farmakokinetičkoj analizi populacije procijenjeno je da je AUC bio 13,5 % viši u Azijata s indeksom tjelesne mase 25 kg/m² u usporedbi s ne-Azijatima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m².

Starije osobe

Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi farmakokinetičke analize populacije.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju faze 1 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika empagliflozina (5 mg, 10 mg i 25 mg) u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika.

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena HbA1c od početne vrijednosti) empagliflozina u dozi od 10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos između izloženosti i odgovora bio je sveukupno usporediv u odraslih te djece i adolescenata. Peroralna primjena empagliflozina rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika. Opažene geometrijske srednje vrijednosti najnižih koncentracija i geometrijske srednje vrijednosti koncentracije 1,5 sati nakon primjene u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 26,6 nmol/l odnosno 308 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i 67,0 nmol/l odnosno 525 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 25 mg jedanput dnevno.

Metformin

Apsorpcija

Nakon oralne doze metformina, t_{max} je postignut nakon 2,5 sati. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina od 500 mg ili 850 mg iznosila je približno 50-60 % u zdravih ispitanika. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija pronađena u fecesu iznosila je 20-30 %. Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearne. Pri preporučenim dozama metformina i režimima doziranja, koncentracije u

plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24 do 48 sati te općenito iznose manje od 1 mikrogram/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalne razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prekoračivale 5 mikrograma/ml čak niti pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje opseg i neznatno odgađa apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg metforminklorida uočena je 40 % niža vršna koncentracija u plazmi, 25 %-tno smanjenje vrijednosti AUC i 35-minutno produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi. Klinički značaj ovih smanjenja nije poznat.

Distribucija

Vežanje na protein plazme je zanemarivo. Metformin se razdjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi je niža od vršne vrijednosti u plazmi, a javlja se u približno isto vrijeme. Crvene krvne stanice vjerojatno predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (V_d) kretao se u rasponu između 63 - 276 l.

Biotransformacija

Metformin se luči u nepromijenjenom obliku u urin. Metaboliti nisu utvrđeni u ljudi.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min. što ukazuje da se metformin uklanja putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Nakon oralne doze, prividni terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 6,5 sati.

Kada je funkcija bubrega oštećena, bubrežni klirens se smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina i stoga je poluvijek eliminacije produljen dovodeći do povišenih razina metformina u plazmi.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje jednokratne doze: nakon jednokratnih doza metforminklorida od 500 mg, pedijatrijski bolesnici su pokazali farmakokinetički profil sličan profilu koji je opažen u zdravih odraslih osoba.

Ispitivanje višekratne doze: Nakon ponovljenih doza od 500 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana u pedijatrijskih bolesnika, vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) bile su približno 33 % odnosno 40 % niže u usporedbi s odraslim dijabetičarima koji su primali ponovljene doze od 500 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana. Budući da se doza pojedinačno titrirala na temelju glikemijske kontrole, ovi rezultati imaju ograničeni klinički značaj.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Empagliflozin i metformin

Ispitivanja opće toksičnosti u štakora u trajanju do 13 tjedana provedena su s kombinacijom empagliflozina i metformina te nisu pokazala dodatne ciljne organe u usporedbi s empagliflozinom ili metforminom kao monoterapijama. Neki odgovori su se povećali uslijed kombiniranog liječenja, kao što su učinci na fiziologiju bubrega, ravnotežu elektrolita te acidobazni status. Međutim, samo se hipokloremija smatrala štetnom pri izloženosti od približno 9 i 3 puta većoj od kliničke AUC izloženosti maksimalne preporučene doze empagliflozina, odnosno metformina.

Ispitivanje embrio-fetalnog razvoja u skotnih štakora nije ukazalo na teratogene učinke pripisane istodobnoj primjeni empagliflozina i metformina pri izloženosti približno 14 puta većoj od kliničke AUC izloženosti empagliflozinu povezane s najvećom dozom, te 4 puta većoj od kliničke AUC izloženosti metforminu povezane s dozom od 2000 mg.

Empagliflozin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.

U dugotrajnim ispitivanjima toksičnosti u glodavaca i pasa opaženi su znakovi toksičnosti pri izloženostima većima ili jednakima od 10-struke kliničke doze empagliflozina. Većina toksičnosti je bila konzistentna sa sekundarnom farmakologijom povezanom s gubitkom glukoze putem mokraće i neravnotežom elektrolita uključujući smanjenu tjelesnu težinu i tjelesnu masnoću, povećanu konzumaciju hrane, proljev, dehidraciju, sniženu vrijednost glukoze u serumu i povišene vrijednosti drugih serumskih parametara koji odražavaju povećani metabolizam proteina i glukoneogenezu, promjene u mokraći poput poliurije i glukozurije, te mikroskopske promjene uključujući mineralizaciju u bubregu kao i nekim mekim i vaskularnim tkivima. Mikroskopski dokaz učinaka pretjerane farmakologije na bubreg, koji su opaženi u pojedinim vrstama, uključivali su tubularnu dilataciju te tubularnu mineralizaciju i mineralizaciju pelvisa pri približno 4-strukoj kliničkoj AUC izloženosti empagliflozinu koja je povezana s dozom od 25 mg.

Empagliflozin nije genotoksičan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti, empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki štakora do najviše doze od 700 mg/kg/dan, što približno odgovara 72-strukom iznosu maksimalne kliničke AUC izloženosti empagliflozinu. U mužjaka štakora bile su opažene benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiomi) mezenterijalnih limfnih čvorova povezane s liječenjem pri najvišoj dozi, ali ne pri dozi od 300 mg/kg/dan, što približno odgovara 26-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Veća incidencija tumora intersticijskih stanica testisa opažena je u štakora pri dozi od 300 mg/kg/dan i više, ali ne pri 100 mg/kg/dan, što odgovara približno 18-strukoj maksimalnoj izloženosti empagliflozinu. Oba tumora su česti u štakora te se ne smatraju relevantnima za ljude.

Empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki miša u dozama do 1000 mg/kg/dan, što približno odgovara 62-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Empagliflozin je inducirao tumore bubrega u mužjaka miša pri dozi od 1000 mg/kg/dan, ali ne pri 300 mg/kg/dan, što približno odgovara 11-strukom iznosu maksimalne izloženosti empagliflozinu. Način djelovanja za ove tumore ovisan je o prirodnoj predispoziciji mužjaka miša za bubrežnu patologiju i metaboličkom putu koji se ne odnosi na ljude. Tumori bubrega u mužjaka miša ne smatraju se relevantnim za ljude.

Pri izloženosti dostatno višoj od izloženosti u ljudi nakon terapijskih doza, empagliflozin nije imao štetnih učinaka na plodnost ili rani embrionalni razvoj. Empagliflozin, koji se primjenjivao tijekom razdoblja organogeneze, nije imao teratogeni učinak. Samo je pri dozama toksičnim za majku empagliflozin prouzročio savijene kosti udova u potomaka štakora i povećanu embriofetalnu smrtnost u kunića.

U pre- i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti u štakora zapaženo je smanjeno povećanje težine potomstva pri izloženosti majke približno četiri puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Takav učinak nije opažen pri sistemske izloženosti koja je bila jednaka maksimalnoj kliničkoj izloženosti empagliflozinu. Značaj ovog rezultata za ljude nije jasan.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, kada se empagliflozin primijenio od 21. postnatalnog dana do 90. postnatalnog dana, opažena je neštetna, minimalna do blaga dilatacija bubrežnih tubula i pelvisa u mladunčadi štakora tek pri 100 mg/kg/dan, što je približno 11 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 25 mg. Ovi nalazi nisu bili prisutni nakon razdoblja oporavka od 13 tjedana bez primjene lijeka.

Metformin

Neklinički podaci za metformin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog

potencijala ili reproduktivne toksičnosti. Teratogenost metformina, koja se većinom očitovala kao povećanje broja malformacija skeleta, bila je opažena u štakora soja Wistar Hannover pri dozama od 500 mg/kg/dan, koje odgovaraju 7 puta većoj dozi od maksimalne preporučene ljudske doze metformina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete i Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

kukuruzni škrob
kopovidon (nominalna K-vrijednost 28)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete i Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

kukuruzni škrob
kopovidon (nominalna K-vrijednost 28)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.

Veličine pakiranja od 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta te višestruka pakiranja koja sadrže 120 (2 pakiranja od 60 x 1), 180 (2 pakiranja od 90 x 1) i 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

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

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

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 filmom obložene tablete

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 1. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grčka

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Francuska

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francuska

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/001 10 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/002 14 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/003 30 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/004 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/005 60 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/037 90 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/006 100 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Synjardy 5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/850 mg tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA - UKLJUČUJUĆI
PLAVI OKVIR - 5 mg/850 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/007 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/008 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/009 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VIŠESTRUKA PAKIRANJA – SREDNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA – 5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
90 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
100 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/007 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/008 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/009 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/010 10 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/011 14 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/012 30 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/013 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/014 60 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/038 90 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/015 100 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/1000 mg tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA - UKLJUČUJUĆI
PLAVI OKVIR - 5 mg/1000 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/016 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/017 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/018 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VIŠESTRUKA PAKIRANJA – SREDNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA – 5 mg/1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
90 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
100 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/016 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/017 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/018 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/019 10 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/020 14 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/021 30 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/022 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/023 60 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/039 90 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/024 100 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/850 mg tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA - UKLJUČUJUĆI
PLAVI OKVIR - 12,5 mg/850 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/025 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/026 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/027 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VIŠESTRUKA PAKIRANJA – SREDNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA – 12,5 mg/850 mg

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
90 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
100 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/025 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/026 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/027 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/028 10 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/029 14 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/030 30 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/031 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/032 60 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/040 90 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/033 100 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (perforirani)

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA - UKLJUČUJUĆI
PLAVI OKVIR - 12,5 mg/1000 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/034 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/035 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/036 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VIŠESTRUKA PAKIRANJA – SREDNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA –
12,5 mg/1000 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
90 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
100 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1003/034 120 (2 pakiranja od 60 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/035 180 (2 pakiranja od 90 x 1) filmom obloženih tableta
EU/1/15/1003/036 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
empagliflozin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Synjardy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Synjardy
3. Kako uzimati Synjardy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Synjardy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Synjardy i za što se koristi

Što je Synjardy

Synjardy sadrži dvije djelatne tvari, empagliflozin i metformin. Obje spadaju u skupinu lijekova koji se nazivaju „oralni antidiijabetici“. To su lijekovi koji se uzimaju kroz usta radi liječenja šećerne bolesti tipa 2.

Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je bolest za koju su odgovorni i geni i način života. Ako imate šećernu bolest tipa 2, Vaša gušterača ne stvara dovoljno inzulina za kontrolu razine glukoze u krvi, a Vaše tijelo ne može učinkovito koristiti vlastiti inzulin. To rezultira visokim razinama glukoze u krvi, što može dovesti do medicinskih problema poput bolesti srca, bolesti bubrega, sljepoće i slabe cirkulacije u udovima.

Kako Synjardy djeluje

Empagliflozin spada u skupinu lijekova koji se nazivaju inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2). On djeluje blokiranjem SGLT2 proteina u bubrezima, što dovodi do toga da se šećer (glukoza) u krvi može odstraniti mokraćom. Metformin djeluje na drugačiji način na snižavanje razina šećera u krvi i to uglavnom blokiranjem stvaranja glukoze u jetri.

Tako Synjardy snižava količinu šećera u Vašoj krvi. Ovaj lijek ujedno može pomoći u sprječavanju bolesti srca.

Za što se Synjardy koristi

- Synjardy se primjenjuje uz dijetu i tjelovježbu kako bi se liječila šećerna bolest tipa 2 u odraslih bolesnika i djece u dobi od 10 i više godina čija se šećerna bolest ne može kontrolirati primjenom metformina kao monoterapije ili kombinacije metformina s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.
- Synjardy se također može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. To mogu biti lijekovi koji se uzimaju kroz usta ili se daju injekcijom poput inzulina.
- Uz to se Synjardy može primjenjivati kao alternativa uzimanju empagliflozina i metformina kao pojedinačnih tableta. Ako uzimate ovaj lijek, nemojte nastaviti s odvojenim uzimanjem tableta empagliflozina i metformina kako bi se izbjeglo predoziranje.

Važno je nastaviti sa svojim režimom prehrane i tjelovježbom prema preporukama koje ste dobili od svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Synjardy

Nemojte uzimati Synjardy

- ako ste alergični na empagliflozin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (vrlo visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti „Rizik od laktacidoze“ niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris;
- ako ste imali dijabetičku pretkomu;
- ako imate ozbiljnu bolest bubrega; Vaš liječnik može ograničiti dnevnu dozu ili zatražiti da uzimate drugi lijek (vidjeti i dio 3, „Kako uzimati Synjardy“);
- ako imate tešku infekciju kao što je infekcija koja pogađa pluća ili bronhe ili pak bubrege. Teške infekcije mogu dovesti do problema s bubrezima te Vas izložiti riziku od laktacidoze (vidjeti „Upozorenja i mjere opreza“);
- ako ste izgubili puno vode iz tijela (dehidracija), npr. uslijed dugotrajnog ili teškog proljeva ili ako ste povraćali nekoliko puta uzastopce. Dehidracija može dovesti do problema s bubrezima što Vas može izložiti riziku od laktacidoze (vidjeti „Upozorenja i mjere opreza“);
- ako se liječite zbog akutnog zatajivanja srca ili ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom (kao što je šok) ili imate poteškoće s disanjem. To može dovesti do nedostatne opskrbe tkiva kisikom i izložiti Vas riziku od laktacidoze (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“);
- ako imate probleme s jetrom;
- ako pijete velike količine alkohola, bilo svakodnevno ili tek povremeno (vidjeti dio „Synjardy i alkohol“).

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Synjardy može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Synjardy ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Synjardy i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčeve u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjenu tjelesnu temperaturu i usporen rad srca

Odmah se obratite svom liječniku radi daljnjih uputa

- ako znate da bolujete od nasljedne genetske bolesti koja zahvaća mitohondrije (dijelove stanice koji proizvode energiju) kao što su sindrom MELAS (mitohondrijska encefalopatija, miopatija, laktacidoza i epizode slične moždanom udaru; engl. *Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*) ili šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*).
- ako imate neki od sljedećih simptoma nakon što ste počeli uzimati metformin: napadaj, smanjenje kognitivnih sposobnosti, poteškoće s pokretima tijela, simptome koji upućuju na oštećenje živaca (npr. bol ili utrnulost), migrenu i gluhoću.

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek kao i tijekom liječenja:

- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu i prestanite uzimati ovaj lijek do daljnjeg savjeta liječnika. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – rijetkog, ali ozbiljnog i ponekad po život opasnog problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako imate „šećernu bolest tipa 1“ - ovaj tip bolesti obično se javlja u mlađoj životnoj dobi i kada Vaše tijelo ne stvara nimalo inzulina. Ne smijete uzimati Synjardy ako imate šećernu bolest tipa 1;
- ako možda imate rizik od dehidracije, na primjer:
 - ako Vam je mučno, imate proljev ili vrućicu ili ako ne možete jesti ili piti
 - ako uzimate lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće [diuretike] ili snižavaju krvni tlak
 - ako imate 75 ili više godinaMogući znakovi navedeni su u dijelu 4 pod ‘dehidracija’. Vaš liječnik može zatražiti prekid primjene lijeka Synjardy sve dok se ne oporavite kako bi se spriječio preveliki gubitak tjelesne tekućine. Pitajte na koji se sve način može spriječiti dehidracija.
- ako imate ozbiljnu infekciju bubrega ili mokraćnog sustava popraćenu vrućicom. Vaš liječnik može zatražiti prekid primjene lijeka Synjardy sve dok se ne oporavite;
- ako se morate podvrgnuti pregledu s jodiranim kontrastnim sredstvima (poput rendgenskog snimanja ili skeniranja). Više informacija dostupno je u nastavku pod „Drugi lijekovi i Synjardy“.

Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.

Kirurški zahvat

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Synjardy tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Synjardy.

Funkcija bubrega

Tijekom liječenja lijekom Synjardy, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Njega stopala

Kao i za sve bolesnike sa šećernom bolešću, važno je redovito provjeravati svoja stopala i pridržavati se svih drugih savjeta o njezi stopala koje Vam daje Vaš zdravstveni radnik.

Glukoza u mokraći

S obzirom na način djelovanja ovog lijeka, nalaz testa Vaše mokraće će biti pozitivan na šećer tijekom uzimanja ovog lijeka.

Djeca i adolescenti

Synjardy se može primjenjivati djeci u dobi od 10 i više godina za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Zbog ograničenih podataka preporučuje se osobit oprez kad se primjenjuje u djece u dobi između 10 i 12 godina.

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 10 godina.

Drugi lijekovi i Synjardy

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Synjardy prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Synjardy.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Synjardy. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici), budući da Synjardy može povećati rizik od prekomjernog gubitka tekućine. Vaš liječnik može zatražiti prekid primjene lijeka Synjardy. Mogući znakovi pretjeranog gubitka tekućine iz tijela navedeni su u dijelu 4.
- druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u Vašoj krvi poput inzulina ili lijeka „sulfonilureje“. Vaš liječnik će možda htjeti sniziti dozu tih drugih lijekova kako bi se spriječilo da razina šećera u Vašoj krvi ne postane preniska (hipoglikemija).
- lijekove koji mogu promijeniti razinu metformina u Vašoj krvi, osobito ako imate smanjenu funkciju bubrega (kao što su verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib, olaparib).
- bronhodilatatore (beta-2 agoniste) koji se primjenjuju za liječenje astme.
- kortikosteroide (primjena kroz usta, u obliku injekcije ili inhalacijom), koji se primjenjuju za liječenje upale u bolestima poput astme i artritisa.
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)
- lijekove koji sadrže alkohol (vidjeti dio ‘Synjardy i alkohol’).
- jodirana kontrastna sredstva (lijekove koji se primjenjuju tijekom rendgenskog snimanja, vidjeti dio ‘Upozorenja i mjere opreza’).

- ako uzimate litij jer Synjardy može sniziti razinu litija u krvi.

Synjardy s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate lijek Synjardy jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio “Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne uzimajte Synjardy ako ste trudni. Nije poznato da li je ovaj lijek štetan za nerođeno dijete.

Metformin prolazi u majčino mlijeko u malim količinama. Nije poznato prolazi li empagliflozin u majčino mlijeko. Ne uzimajte Synjardy ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Synjardy malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s lijekovima koji se nazivaju sulfonilureje ili s inzulinom može dovesti do pretjerano niskih razina šećera u krvi (hipoglikemija), što može izazvati simptome poput drhtavice, znojenja i promjene vida, te može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte voziti ili koristiti bilo kakve alate ili strojeve, ako osjećate omaglicu tijekom uzimanja lijeka Synjardy.

3. Kako uzimati Synjardy

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Doza lijeka Synjardy varira ovisno o Vašem stanju i dozama lijekova za liječenje šećerne bolesti koje trenutno uzimate. Vaš će liječnik prilagoditi dozu prema potrebi i točno Vam reći koju jačinu ovog lijeka uzeti.

Preporučena doza je jedna tableta dvaput dnevno. Vaš će liječnik obično započeti liječenje lijekom Synjardy propisivanjem jačine tablete koja sadrži jednaku dozu metformina koju već uzimate (850 mg ili 1000 mg dvaput dnevno) i najmanju dozu empagliflozina (5 mg dvaput dnevno). Ako već uzimate oba lijeka odvojeno, Vaš će liječnik započeti liječenje tabletama Synjardy koje će sadržavati jednake količine oba lijeka. Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu ili se odlučiti za primjenu drugog lijeka.

Uzimanje ovog lijeka

- Progutajte cijelu tabletu s vodom.
- Uzimajte tablete s obrocima kako bi se smanjila mogućnost nadraženog želuca.
- Uzimajte tabletu dvaput dnevno kroz usta.

Liječnik Vam može propisati Synjardy u kombinaciji s drugim lijekom za liječenje šećerne bolesti. Upamtite da se svi lijekovi uzimaju prema uputama liječnika kako bi se postigao najbolji rezultat za Vaše zdravlje. Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi doze kako bi se kontrolirao šećer u krvi.

Odgovarajuća dijeta i tjelovježba pomažu Vašem tijelu da što bolje iskoristi šećer u krvi. Važno je, tijekom uzimanja lijeka Synjardy, pridržavati se režima prehrane i provoditi tjelovježbu prema preporuci Vašeg liječnika.

Ako uzmete više lijeka Synjardy nego što ste trebali

Ako uzmete više Synjardy tableta nego što ste trebali, možete doživjeti laktacidozu. Simptomi laktacidoze su nespecifični kao što su mučnina ili jako povraćanje, bol u trbuhu uz grčeve mišića, općeniti osjećaj lošeg stanja uz težak umor i otežano disanje. Daljnji simptomi su snižena tjelesna temperatura i usporeni otkucaji srca. **Ako Vam se to dogodi, potrebno Vam je hitno bolničko liječenje, jer laktacidoza može dovesti do kome. Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku ili najbližoj bolnici (vidjeti dio 2). Sa sobom uzmite pakiranje lijeka.**

Ako ste zaboravili uzeti Synjardy

Ako propustite dozu, uzmite ju čim se sjetite. Ako se ne sjetite do trenutka kada je vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i vratite se redovnom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu ovog lijeka.

Ako prestanete uzimati Synjardy

Ne prekidajte uzimanje lijeka Synjardy bez prethodnog savjetovanja s liječnikom, osim ako ne sumnjate na to da imate dijabetičku ketoacidozu, laktacidozu ili ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“). Razina šećera u krvi se može povisiti kada prestanete s uzimanjem lijeka Synjardy.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako se u Vas pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Teška alergijska reakcija, koja se javlja s manje čestom učestalošću (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Mogući znakovi teške alergijske reakcije mogu uključivati:

- oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla što može dovesti do otežanog disanja ili gutanja)

Laktacidoza, vrlo rijetko zabilježena (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Synjardy može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio 2). Ako Vam se to dogodi, **morate prestati uzimati lijek Synjardy i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

Dijabetička ketoacidoza, rijetko zabilježena (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (vidjeti dio 2.):

- povišene razine „ketonskih tijela” u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Synjardy.

Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako primijetite sljedeće nuspojave:

Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija), vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Ako uzimate Synjardy s drugim lijekom koji može izazvati nisku razinu šećera u krvi, poput sulfonilureje ili inzulina, rizik od nastanka niske razine šećera u krvi je veći. Znakovi niske razine šećera u krvi mogu uključivati:

- drhtavicu, znojenje, osjećaj snažne tjeskobe ili smetenosti, brze otkucaje srca
- izraženu glad, glavobolju

Vaš liječnik će Vas uputiti kako liječiti nisku razinu šećera u krvi i što učiniti ako primijetite bilo koji od gore navedenih znakova. Ako imate simptome niske razine šećera u krvi, uzmite tablete glukoze, obrok s puno šećera ili popijte voćni sok. Ako je moguće, izmjerite razinu šećera u krvi i mirujte.

Infekcija mokraćnog sustava, često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Znakovi infekcije mokraćnog sustava su:

- osjećaj pečenja pri mokrenju
- mokraća zamućenog izgleda
- bol u zdjelici, ili sredini leđa (kada su inficirani bubrezi)

Osjećaj nagona za mokrenjem ili češće mokrenje mogu se javiti zbog načina djelovanja lijeka Synjardy, ali oni ujedno mogu biti i znakovi infekcije mokraćnog sustava. Ako primijetite povećanje ovih simptoma, morate se također obratiti svom liječniku.

Dehidracija, manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Znakovi dehidracije nisu specifični, ali mogu uključivati:

- neuobičajenu žeđ
- ošamućenost ili omaglicu prilikom ustajanja
- nesvjesticu ili gubitak svijesti

Druge nuspojave tijekom uzimanja lijeka Synjardy:

Vrlo često

- mučnina, povraćanje
- proljev ili bol u trbuhu
- gubitak teka

Često

- gljivična infekcija spolnih organa (kandidijaza)
- pojačano mokrenje ili češća potreba za mokrenjem
- svrbež
- osip ili crvenilo kože – to može svrbjeti i uključivati uzdignuta područja na koži, vlaženje ili mjehure
- promjena osjeta okusa
- žeđ
- krvne pretrage mogu pokazati povišenje razine masnoća (kolesterol) u Vašoj krvi
- konstipacija
- snižene ili niske razine vitamina B12 u krvi (simptomi mogu obuhvaćati izrazito jak umor, bol i crvenilo jezika (glositis), trnce i bockanje (parestezija) ili blijedu ili žutu boju kože). Vaš liječnik može zatražiti da obavite neke pretrage kako bi otkrio uzrok Vaših simptoma jer neki od njih također mogu biti prouzrokovani šećernom bolešću ili drugim nepovezanim zdravstvenim problemima.

Manje često

- koprivnjača
- naprezanje ili bol kod pražnjenja mjehura
- krvne pretrage mogu pokazati smanjenu funkciju bubrega (kreatinin ili urea)
- krvne pretrage mogu pokazati povećanje u količini crvenih krvnih stanica u Vašoj krvi (hematokrit)

Rijetko

- nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena, ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa

Vrlo rijetko

- abnormalne vrijednosti pretraga jetrenih funkcija, upala jetre (hepatitis)
- crvenilo kože (eritem)
- upala bubrega (tubulointersticijski nefritis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Synjardy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili se vidi da je bilo otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Synjardy sadrži

Djelatne tvari su empagliflozin i metformin.

Jedna Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Jedna Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Jedna Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 12,5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Jedna Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložena tableta (tableta) sadrži 12,5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Drugi sastojci su:

- **Jezgra tablete:** kukuruzni škrob, kopovidon, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat
- **Film ovojnica:** hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), talk.
Synjardy 5 mg/850 mg i Synjardy 5 mg/1000 mg tablete također sadrže žuti željezov oksid (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg i Synjardy 12,5 mg/1000 mg tablete također sadrže crni željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Kako Synjardy izgleda i sadržaj pakiranja

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete su žućkasto bijele, ovalne, bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S5“ i logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani oznaku „850“. Tableta je dugačka 19,2 mm i široka 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete su smečkasto žute, ovalne, bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S5“ i logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani oznaku „1000“. Tableta je dugačka 21,1 mm i široka 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete su roskasto bijele, ovalne, bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S12“ i logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani oznaku „850“. Tableta je dugačka 19,2 mm i široka 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete su tamnosmečkasto ljubičaste, ovalne, bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S12“ i logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani oznaku „1000“. Tableta je dugačka 21,1 mm i široka 9,7 mm.

Tablete su dostupne u PVC/PVDC/aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze. Veličine pakiranja su 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 120 (2 pakiranja od 60 x 1), 180 (2 pakiranja od 90 x 1) i 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grčka

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Francuska

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francuska

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.