

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu

### Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Žltobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S5“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „850“ na druhej strane (dĺžka tablety: 19,2 mm, hrúbka tablety: 9,4 mm).

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Hnedožlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S5“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „1000“ na druhej strane (dĺžka tablety: 21,1 mm, hrúbka tablety: 9,7 mm).

### Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Ružovobiele, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S12“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „850“ na druhej strane (dĺžka tablety: 19,2 mm, hrúbka tablety: 9,4 mm).

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Tmavohnedé fialové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „S12“ a logom Boehringer Ingelheim na jednej strane a „1000“ na druhej strane (dĺžka tablety: 21,1 mm, hrúbka tablety: 9,7 mm).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Synjardy je indikovaný na liečbu dospelých s diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a pohybovej aktivite

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálne tolerovanou dávkou metformínu samotného,
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetes u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi,
- u pacientov, ktorí sa už liečia kombináciou empagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

Výsledky štúdií týkajúce sa kombinácií, účinkov na kontrolu glykémie a kardiovaskulárnych príhod, ako aj skúmanej populácie pacientov, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

#### Dospelí s normálnou funkciou obličiek ( $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Dávkovanie sa má individuálne nastaviť na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti užívania odporúčanej dennej dávky 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu, pričom sa nepresiahne maximálna odporúčaná denná dávka metformínu.

#### U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom (samotným alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetes)

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetes má odporúčaná začiatková dávka Synjardy poskytovať 5 mg empagliflozínu dvakrát denne (10 mg denná dávka) a dávku metformínu podobnú dávke užíwanej dovtedy. U pacientov, ktorí znášajú celkovú dennú dávku 10 mg empagliflozínu a ktorí potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa dávka môže zvýšiť na celkovú dennú dávku 25 mg empagliflozínu.

Ak sa Synjardy používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo s inzulínom, na zníženie rizika hypoglykémie sa môže vyžadovať nižšia dávka sulfonylmočoviny a/alebo inzulínu (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### U pacientov, ktorí prechádzajú zo samostatných tabliet empagliflozínu a metformínu

Pacienti, ktorí prechádzajú zo samostatných tabliet empagliflozínu (10 mg a 25 mg celková denná dávka) a metformínu na Synjardy, majú dostávať rovnakú dennú dávku empagliflozínu a metformínu, akú už užívali alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu (pre dostupné sily pozri časť 2).

#### Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie. V tom istom čase sa však nemá užiť dvojnásobná dávka. V takom prípade sa má vynechaná dávka preskočiť.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Glykemická účinnosť empagliflozínu je závislá od funkcie obličiek. Na zníženie kardiovaskulárneho rizika sa má u pacientov s  $eGFR$  nižšou ako  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ako doplnok k štandardnej starostlivosti používať dávka 10 mg empagliflozínu denne (pozri tabuľku 1). Keďže účinnosť znižovania glykémie empagliflozínu je u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

znížená a pravdepodobne chýba u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, má sa v prípade potreby ďalšej kontroly glykémie zväžiť prídanie iných antidiabetík. Odporúčania týkajúce sa úpravy dávky podľa eGFR alebo CrCl nájdete v tabuľke 1.

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť eGFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov.

Ak nie je dostupná príslušná sila lieku Synjardy, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

Tabuľka 1: Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek<sup>a</sup>

eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] alebo CrCl [ml/min]	Metformín	Empagliflozín
≥ 60	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zväžiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Začnite s dávkou 10 mg. U pacientov, ktorí znášajú 10 mg a potrebujú ďalšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 25 mg.
45 až < 60	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Začnite s dávkou 10 mg. <sup>b</sup> U pacientov, ktorí už užívajú empagliflozín, sa má pokračovať s 10 mg.
30 až < 45	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Začnite s dávkou 10 mg. <sup>b</sup> U pacientov, ktorí už užívajú empagliflozín, sa má pokračovať s 10 mg. <sup>b</sup>
<30	Metformín je kontraindikovaný.	Empagliflozín sa neodporúča.

<sup>a</sup> Pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2

<sup>b</sup> pacienti s diabetes mellitus 2. typu a diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením

#### *Porucha funkcie pečene*

Tento liek sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Staršie osoby*

Vzhľadom na mechanizmus účinku bude znížená funkcia obličiek viesť k zníženej glykemickej účinnosti empagliflozínu. Pretože sa metformín vylučuje obličkami a u starších osôb existuje vyššia pravdepodobnosť, že budú mať zníženú funkciu obličiek, Synjardy sa má používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Ako pomoc pri predchádzaní laktátovej acidóze súvisiacej s metformínom je nevyhnutné sledovať funkciu obličiek, najmä u starších pacientov (pozri časti 4.3 a 4.4). U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa má vziať do úvahy zvýšené riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8). Vzhľadom na obmedzené terapeutické skúsenosti s empagliflozínom u pacientov vo veku 85 rokov a starších sa neodporúča začínať liečbu v tejto populácii (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Synjardy u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Synjardy sa má užívať dvakrát denne s jedlom na zníženie gastrointestinálnych nežiaducich účinkov súvisiacich s metformínom. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapíť vodou. Všetci pacienti majú pokračovať vo svojej diéte s dostatočným rozdelením príjmu cukrov počas dňa. Obézni pacienti majú pokračovať v ich diéte s obmedzeným energetickým príjmom.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza) (pozri časť 4.4).
- Diabetická prekóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Akútne stavy, ktoré môžu meniť funkciu obličiek, ako je napr.: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (obzvlášť akútne ochorenie alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), ako je napr.: dekompenzované zlyhanie srdca, dýchacej sústavy, infarkt myokardu v nedávnej minulosti, šok (pozri časť 4.4).
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

#### Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane empagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a smrteľných prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach empagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zväžiť v prípade nešpecifických symptómov, ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba empagliflozínom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba empagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby empagliflozínom sa majú zväziť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta-buniiek (napr. pacienti s diabetom typu 2 s nízkou hladinou C-peptidu alebo latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené, a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor DKA.

Synjardy sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom mellitus 1. typu. Údaje z programu klinických skúšaní u pacientov s diabetom 1. typu preukázali zvýšený výskyt DKA s častou frekvenciou u pacientov liečených empagliflozínom 10 mg a 25 mg ako doplnkom k inzulínu v porovnaní s placebom.

#### Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na mechanizmus účinku bude znížená funkcia obličiek viesť k zníženej glykemickej účinnosti empagliflozínu. Empagliflozín/metformín je kontraindikovaný u pacientov s eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

#### Sledovanie funkcie obličiek

Odporúča sa, aby sa funkcia obličiek zhodnotila nasledovne:

- pred začiatkom liečby empagliflozínom/metformínom a pravidelne počas liečby, t. j. aspoň raz za rok (pozri časť 4.2),
- pred začiatkom súbežnej liečby akýmkoľvek liekom, ktorý môže mať negatívny vplyv na funkciu obličiek.

#### Funkcia srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca je vyššie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. U pacientov so stabilným chronickým zlyhávaním srdca je možné liek Synjardy používať spolu s pravidelným sledovaním funkcie srdca a obličiek. U pacientov s akútnym a nestabilným zlyhávaním srdca je liek Synjardy kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

## Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

## Riziko deplécie objemu

Na základe mechanizmu účinku inhibítorov SGLT2 môže osmotická diuréza sprevádzajúca terapeutickú glukozúriu viesť k miernemu poklesu krvného tlaku (pozri časť 5.1). U pacientov, pre ktorých môže pokles krvného tlaku vyvolaný empagliflozínom predstavovať riziko, ako sú pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti užívajúci liečbu antihypertenzívami s hypotenziou v anamnéze alebo pacienti vo veku 75 rokov a starší, sa má preto postupovať opatrne.

V situáciách, ktoré môžu viesť k strate tekutín (napr. ochorenie gastrointestinálneho traktu), sa u pacientov užívajúcich Synjardy odporúča pozorné sledovanie stavu objemu (napr. telesné vyšetrenie, merania krvného tlaku, laboratorne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. Kým nedôjde k náprave straty tekutín, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby liekom Synjardy.

## Staršie osoby

Účinok empagliflozínu na vylučovanie glukózy močom súvisí s osmotickou diurézou, ktorá môže ovplyvniť stav hydratácie. Pacienti vo veku 75 rokov a starší môžu byť vo zvýšenom riziku deplécie objemu. Preto by sa mala venovať osobitná pozornosť ich príjmu tekutín v prípade súbežného podávania liekov, ktoré môžu spôsobovať depléciu objemu (napr. diuretiká, inhibítory ACE). Terapeutické skúsenosti u pacientov vo veku 85 rokov a starších sú obmedzené. V tejto populácii sa neodporúča začínať liečbu (pozri časť 4.2).

## Infekcie močových ciest

U pacientov liečených empagliflozínom boli po uvedení lieku na trh zaznamenané prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy (pozri časť 4.8). U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest sa má zvážiť dočasné vysadenie empagliflozínu.

## Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Synjardy prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

## Amputácie dolných končatín

Počas dlhodobých klinických štúdií s ďalším inhibítorom SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácií dolných končatín (primárne prsta na nohe). Nie je známe, či to predstavuje skupinový účinok. Ako u všetkých diabetických pacientov, je dôležité pacientov poučiť o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy.

## Poškodenie pečene

Pri empagliflozine sa v klinických štúdiách hlásili prípady poškodenia pečene. Príčinný vzťah medzi empagliflozínom a poškodením pečene sa nestanovil.

## Zlyhanie srdca

Skúsenosti so zlyhaním srdca triedy I-II podľa klasifikácie Newyorskej srdcovej asociácie (NYHA) sú obmedzené a v klinických štúdiách s empagliflozínom neexistujú žiadne skúsenosti so zlyhaním srdca triedy III-IV podľa klasifikácie NYHA. V štúdiu EMPA-REG OUTCOME bolo u 10,1 % pacientov hlásené srdcové zlyhanie na začiatku štúdie. Zníženie miery kardiovaskulárneho úmrtia u týchto pacientov bolo v súlade s celkovou populáciou v štúdiu.

## Zvýšený hematokrit

Pri liečbe empagliflozínom bolo pozorované zvýšenie hematokritu (pozri časť 4.8).

## Chronické ochorenie obličiek

Existujú skúsenosti s empagliflozínom na liečbu diabetu u pacientov s chronickým ochorením obličiek ( $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s albuminúriou aj bez nej. U pacientov s albuminúriou môže byť prínos liečby empagliflozínom vyšší.

## Laboratórne vyhodnotenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku lieku budú mať pacienti užívajúci Synjardy pozitívny výsledok vyšetrenia glukózy v moči.

## Interferencia s testom 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorovanie kontroly glykémie pomocou testu 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania 1,5-AG sú pri vyhodnocovaní kontroly glykémie u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2 nespoľahlivé. Odporúča sa použitie alternatívnych metód monitorovania kontroly glykémie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Spolu podávanie opakovaných dávok empagliflozínu a metformínu u zdravých jedincov významne nemení farmakokinetiku empagliflozínu alebo metformínu.

Pri lieku Synjardy sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie. Nasledujúce tvrdenia odzrkadľujú informácie, ktoré sú dostupné pri jednotlivých liečivách.

### Empagliflozín

#### Farmakodynamické interakcie

##### *Diuretiká*

Empagliflozín môže prispieť k diuretickému účinku tiazidu a kľúčkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

##### *Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu*

Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu, ako sú sulfonylmočoviny, môžu zvýšiť riziko hypoglykémie. Na zníženie rizika hypoglykémie sa preto môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo liečiva podporujúceho vylučovanie inzulínu, ak sa používa v kombinácii s empagliflozínom (pozri časti 4.2 a 4.8).



## Farmakokinetické interakcie

### *Účinky iných liekov na empagliflozín*

Údaje *in vitro* naznačujú, že primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu u ľudí je glukuronidácia prostredníctvom uridín 5'-difosfát glukuronyltransferázy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 a UGT2B7. Empagliflozín je substrát ľudských vychytávacích transportérov OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, ale nie OAT1 a OCT2. Empagliflozín je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Súbežné podávanie empagliflozínu s probenecidom, inhibítorom enzýmov UGT a OAT3, viedlo k 26 % zvýšeniu maximálnych plazmatických koncentrácií ( $C_{max}$ ) empagliflozínu a k 53 % zvýšeniu plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC). Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Účinok indukcie UGT (napr. indukcia rifampicínom alebo fenytoínom) na empagliflozín sa neskúmal. Súbežná liečba so známymi induktormi enzýmov UGT sa neodporúča z dôvodu možného rizika poklesu účinnosti. Ak sa musí súbežne podávať induktor týchto enzýmov UGT, je vhodné monitorovať kontrolu glykémie na vyhodnotenie dostatočnej odpovede na Synjardy.

Interakčná štúdia s gemfibrozilom, inhibítorom transportérov OAT3 a OATP1B1/1B3 *in vitro*, preukázala, že sa po súbežnom podaní zvýšila  $C_{max}$  empagliflozínu o 15 % a AUC o 59 %. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Inhibícia transportérov OATP1B1/1B3 v dôsledku súbežného podávania s rifampicínom viedla k 75 % zvýšeniu  $C_{max}$  a k 35 % zvýšeniu AUC empagliflozínu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Pri súbežnom podávaní verapamilu, inhibítora P-gp a bez neho bola expozícia empagliflozínu podobná, čo naznačuje, že inhibícia P-gp nemá žiadny klinicky významný vplyv na empagliflozín.

Interakčné štúdie naznačujú, že farmakokinetika empagliflozínu nebola ovplyvnená súbežným podávaním s metformínom, glimepiridom, pioglitazónom, sitagliptínom, linagliptínom, warfarínom, verapamilom, ramiprilom, simvastatínom, torasemidom a hydrochlórotiazidom.

### *Účinky empagliflozínu na iné lieky*

Empagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby empagliflozínom a po zmenách dávky sledovať častejšie. Odkážte pacienta k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

Na základe štúdií *in vitro* empagliflozín neinhibuje, neinaktivuje ani neindukuje izoformy CYP450. Empagliflozín neinhibuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 alebo UGT2B7. Liekové interakcie týkajúce sa hlavných izoformiem CYP450 a UGT s empagliflozínom a súbežne podávanými substrátmi týchto enzýmov sa preto považujú za nepravdepodobné.

Empagliflozín v terapeutických dávkach neinhibuje P-gp. Na základe štúdií *in vitro* sa považuje za nepravdepodobné, že by empagliflozín spôsobil interakcie s liečivami, ktoré sú substrátmi P-gp. Súbežné podávanie digoxínu, substrátu P-gp, s empagliflozínom viedlo k 6 % zvýšeniu AUC a k 14 % zvýšeniu  $C_{max}$  digoxínu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Empagliflozín *in vitro* neinhibuje ľudské vychytávacie transportéry, ako sú OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, pri klinicky významných plazmatických koncentráciách a liekové interakcie so substrátmi týchto vychytávacích transportérov sa ako také považujú za nepravdepodobné.

Interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že empagliflozín nemá žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glimepiridu, pioglitazónu, sitagliptínu, linagliptínu, simvastatínu, warfarínu, ramiprilu, digoxínu, diuretík a perorálnych kontraceptív.

## Metformín

### Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

#### *Alkohol*

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

#### *Transportéry organických kationov (organic cation transporters, OCT)*

Metformín je substrátom transportérov OCT1 aj OCT2. Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi transportéra OCT1 (napr. verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu,
- induktormi transportéra OCT1 (napr. rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu,
- inhibítormi transportéra OCT2 (napr. cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálnu elimináciu metformínu, a tým zvýšiť koncentrácie metformínu v plazme,
- inhibítormi transportérov OCT1 aj OCT2 (napr. krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov s metformínom sa odporúča opatrnosť, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože sa môže zvýšiť koncentrácia metformínu v plazme. Keďže inhibítory/induktory OCT môžu ovplyvniť účinnosť metformínu, v prípade potreby možno zvážiť úpravu dávky metformínu (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Jódové kontrastné látky*

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, obzvlášť kľúčkových diuretik. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Glukokortikoidy (podávané systémovým a lokálnym spôsobom), beta-2 agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, najmä na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

#### *Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu*

Inzulín a liečivá podporujúce vylučovanie inzulínu, ako sú sulfonylmočoviny, môžu zvýšiť riziko hypoglykémie. Na zníženie rizika hypoglykémie sa preto môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo liečiva podporujúceho vylučovanie inzulínu, ak sa používa v kombinácii s metformínom (pozri časti 4.2 a 4.8).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tohto lieku alebo empagliflozínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukazujú, že empagliflozín v neskorom štádiu gravidity prechádza placentou vo veľmi obmedzenom rozsahu, ale nenaznačujú priame ani nepriame účinky z hľadiska skorého embryonálneho vývoja. Štúdie na zvieratách však preukázali nežiaduce účinky na postnatálny vývin. Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že užívanie metformínu u gravidných žien nie je spojené so zvýšeným rizikom vrodených malformácií. Štúdie na zvieratách s kombináciou empagliflozínu a metformínu alebo s metformínom samotným preukázali reprodukčnú toxicitu len pri vyšších dávkach metformínu (pozri časť 5.3).

Ak pacientka plánuje graviditu a počas gravidity sa odporúča, aby sa diabetes mellitus neliečil týmto liekom, ale aby sa na udržanie čo najnormálnejších hladín glukózy v krvi použil inzulín, aby sa znížilo riziko malformácií plodu, ktoré je spojené s abnormálnymi hladinami glukózy v krvi.

### Dojčenie

Metformín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nepreukázal sa žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat liečených žien. O vylučovaní empagliflozínu do mlieka nie sú u ľudí k dispozícii žiadne údaje. Dostupné údaje pri zvieratách preukázali vylučovanie empagliflozínu a metformínu do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Tento liek sa nemá používať počas laktácie.

### Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinku tohto lieku alebo empagliflozínu na fertilitu u ľudí. Štúdie s empagliflozínom alebo metformínom na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Synjardy má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov vykonali opatrenia na zabránenie hypoglykémii, najmä ak sa Synjardy používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách pri kombinácii s inzulínom a/alebo sulfonylmočovinou boli hypoglykémia a gastrointestinálne príznaky (nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla). V klinických štúdiách s empagliflozínom vo forme prídavnej liečby k metformínu sa neidentifikovali žiadne ďalšie nežiaduce reakcie v porovnaní s vedľajšími účinkami pri jednotlivých zložkách.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) zo štúdií kontrolovaných placebom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>		Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov <sup>1, 2</sup> , infekcia močových ciest (vrátane pyelonefritídy a urosepsy) <sup>1, 2</sup>		Nekrotizujúca a fasciitída perinea (Fournierova gangrén) <sup>a</sup>	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (pri užívaní so sulfonylmočovinou alebo inzulínom) <sup>1</sup>	Smäd <sup>2</sup>		Diabetická ketoacidóza <sup>a</sup>	Laktátová acidóza <sup>3</sup> Nedostatok vitamínu B12 <sup>3, 4</sup>
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti <sup>3</sup>			
<i>Poruchy ciev</i>			Deplécia objemu <sup>1, 2, d</sup>		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Gastrointestinálne príznaky <sup>3, 5</sup>	zápcha			
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					Abnormality vyšetrení funkcie pečene <sup>3</sup> Hepatitída <sup>3</sup>
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus (generalizovaný) <sup>2, 3</sup> Vyrážka	Urtikária Angioedém		Erytém <sup>3</sup>
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Zvýšená miera močenia <sup>1, 2</sup>	Dysúria <sup>2</sup>		Tubulo-intersticiálna nefritída
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hladina lipidov v sére <sup>2, b</sup>	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/ pokles glomerulárnej filtrácie <sup>1</sup> Zvýšený hematokrit <sup>2, c</sup>		

<sup>1</sup> Ďalšie informácie nájdete v podčastiach nižšie.

<sup>2</sup> Identifikované nežiaduce reakcie empagliflozínu v monoterapii.

<sup>3</sup> Identifikované nežiaduce reakcie metformínu v monoterapii.

<sup>4</sup> Dlhodobá liečba metformínom bola spojená so zníženou absorpciou vitamínu B12, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastická anémia).

<sup>5</sup> Gastrointestinálne príznaky, ako je napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla sa objavujú najčastejšie počas začiatku liečby a vo väčšine prípadov odoznejú spontánne.

<sup>a</sup> Pozri časť 4.4

<sup>b</sup> Priemerné percentuálne nárasty v porovnaní s východiskovou hodnotou boli pri celkovom cholesterole 5,0 % pre 10 mg empagliflozínu a 5,2 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 3,7 % pre placebo; pri HDL-cholesterole 4,6 % pre 10 mg empagliflozínu a 2,7 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s -0,5 % pre placebo a pri LDL-cholesterole 9,1 % pre 10 mg empagliflozínu a 8,7 % pre 25 mg empagliflozínu

v porovnaní so 7,8 % pre placebo; pri triglyceridoch 5,4 % pre 10 mg empagliflozínu a 10,8 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 12,1 % pre placebo.

<sup>c</sup> Priemerné zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou hematokritu boli 3,6 % pre 10 mg empagliflozínu a 4,0 % pre 25 mg empagliflozínu v porovnaní s 0 % pre placebo. V štúdií EMPA-REG OUTCOME sa hodnoty hematokritu vrátili k východiskovým hodnotám po kontrolnom období 30 dní od ukončenia liečby.

<sup>d</sup> Združené údaje zo skúšania s empagliflozínom u pacientov so zlyhávaním srdca (v ktorých mala polovica pacientov diabetes mellitus typu 2) ukázali vyššiu frekvenciu výskytu deplécie objemu („veľmi často“: 11,4 % pre empagliflozín v porovnaní s 9,7 % pre placebo).

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Hypoglykémia

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od základnej liečby v príslušných štúdiách a bola podobná pri empagliflozíne a placebe vo forme prídavnej liečby k metformínu, prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu, pri kombinácii empagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s pacientmi liečenými empagliflozínom a metformínom ako samostatnými zložkami a ako prídavná liečba k štandardnej liečbe. Zvýšená frekvencia sa zaznamenala v prípade, ak sa empagliflozín podával vo forme prídavnej liečby k metformínu a sulfonylmočovine (10 mg empagliflozínu: 16,1 %, 25 mg empagliflozínu: 11,5 % a placebo: 8,4 %) alebo vo forme prídavnej liečby k metformínu a inzulínu (10 mg empagliflozínu: 31,3 %, 25 mg empagliflozínu: 36,2 % a placebo: 34,7 %).

### *Silná hypoglykémia (udalosti vyžadujúce pomoc)*

Celková frekvencia výskytu pacientov s príhodami silnej hypoglykémie bola nízka (< 1 %) a podobná pri empagliflozíne a placebe vo forme prídavnej liečby k metformínu a pri kombinácii empagliflozínu s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi v porovnaní s pacientmi liečenými empagliflozínom a metformínom ako samostatnými zložkami a ako prídavná liečba k štandardnej liečbe. Udalosti silnej hypoglykémie sa objavili u 0,5 % pacientov liečených 10 mg empagliflozínu, 0 % pacientov liečených 25 mg empagliflozínu a 0,5 % pacientov liečených placebom pri pridaní k metformínu a inzulínu. Pri kombinácii metformínu a sulfonylmočoviny a vo forme prídavnej liečby k linagliptínu a metformínu sa udalosť silnej hypoglykémie nevyskytla u žiadneho pacienta.

### Infekcia močových ciest

Celková frekvencia výskytu nežiaducich udalostí infekcie močových ciest bola vyššia u pacientov liečených metformínom, ktorí dostávali 10 mg empagliflozínu (8,8 %) v porovnaní s 25 mg empagliflozínu (6,6 %) alebo placebom (7,8 %). Podobne ako pri placebe, infekcia močových ciest sa hlásila častejšie pri empagliflozíne u pacientov s chronickými alebo opätovne sa vyskytujúcimi infekciami močových ciest v anamnéze. Závažnosť infekcií močových ciest (t. j. mierna/stredne závažná/závažná) bola podobná placebu. Udalosti infekcie močových ciest sa častejšie hlásili pri 10 mg empagliflozínu v porovnaní s placebom u žien, ale nie pri 25 mg empagliflozínu. Frekvencie výskytu infekcií močových ciest boli nízke u mužov a medzi liečebnými skupinami boli vyrovnané.

### Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov

U pacientov liečených metformínom, ktorí dostávali 10 mg empagliflozínu (4,0 %) a 25 mg empagliflozínu (3,9 %), sa v porovnaní s placebom (1,3 %) častejšie hlásila vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iné infekcie pohlavných orgánov a častejšie sa hlásili u žien pri empagliflozíne v porovnaní s placebom. Táto odlišnosť vo frekvencii výskytu bola menej výrazná u mužov. Intenzita infekcií pohlavných orgánov bola mierna a stredne závažná, žiadna z nich nebola závažná.

### Zvýšená miera močenia

Ako sa predpokladalo na základe mechanizmu účinku, zvýšená miera močenia (na základe hodnotenia PT vyšetrenia vrátane polakizúrie, polyúrie a noktúrie) sa vo vyšších frekvenciách pozorovala u pacientov liečených metformínom, ktorí dostávali 10 mg empagliflozínu (3,0 %) a 25 mg

empagliflozínu (2,9 %) v porovnaní s placebom (1,4 %) vo forme prídavnej liečby k metformínu. Intenzita zvýšenej miery močenia bola mierna až stredne závažná. Frekvencia výskytu hlásenej noktúrie bola medzi placebom a empagliflozínom porovnateľná (< 1 %).

### Deplécia objemu

Celková frekvencia výskytu deplécie objemu (vrátane vopred definovaných pojmov zníženého krvného tlaku (ambulantne), zníženého systolického krvného tlaku, dehydratácie, hypotenzie, hypovolémie, ortostatickej hypotenzie a synkopy) bola u pacientov liečených metformínom, ktorí dostávali empagliflozín, nízka: 0,6 % pri 10 mg empagliflozínu, 0,3 % pri 25 mg empagliflozínu a 0,1 % pri placebe. Účinok empagliflozínu na vylučovanie glukózy močom súvisí s osmotickou diurézou, ktorá môže ovplyvniť stav hydratácie pacientov vo veku 75 rokov a starších. U pacientov vo veku  $\geq$  75 rokov sa udalosti deplécie objemu hlásili u jedného pacienta liečeného 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu.

### Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie

Celková frekvencia výskytu pacientov so zvýšenou hladinou kreatinínu v krvi a poklesom glomerulárnej filtrácie bola podobná pri empagliflozíne a placebe vo forme prídavnej liečby k metformínu (nárast kreatinínu v krvi: empagliflozín 10 mg 0,5 %, empagliflozín 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %, pokles glomerulárnej filtrácie: empagliflozín 10 mg 0,1 %, empagliflozín 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

Úvodné nárasty kreatinínu a úvodné poklesy odhadovanej glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených empagliflozínom ako prídavnou liečbou k liečbe metformínom boli vo všeobecnosti dočasné pri kontinuálnej liečbe alebo vratné po prerušení liečby liekom.

V štúdií EMPA-REG OUTCOME sa u pacientov liečených empagliflozínom konzistentne vyskytoval počiatočný pokles eGFR (priemer: 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Následne sa hodnota eGFR počas pokračujúcej liečby udržiavala. Priemerná hodnota eGFR sa po prerušení liečby vrátila na východiskovú hodnotu, čo svedčí o tom, že pri týchto zmenách funkcie obličiek môžu hrať úlohu akútne hemodynamické zmeny.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

#### Empagliflozín

Jednorazové dávky až do 800 mg empagliflozínu (čo zodpovedá až 32-násobku najvyššej odporúčanej dennej dávky) u zdravých dobrovoľníkov a opakované denné dávky až do 100 mg empagliflozínu (čo zodpovedá 4-násobku najvyššej odporúčanej dennej dávky) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu nepreukázali v kontrolovaných klinických štúdiách žiadny toxický účinok. Empagliflozín zvýšil vylučovanie glukózy močom, čo viedlo k zvýšeniu objemu moču. Pozorované zvýšenie objemu moču nebolo závislé od dávky a nie je klinicky významné. U ľudí neexistujú žiadne skúsenosti s dávkami nad 800 mg.

#### Metformín

Pri dávkach metformínu až do 85 g sa hypoglykémia nepozorovala, hoci v takýchto prípadoch sa objavila laktátová acidóza. Predávkovanie vysokými dávkami metformínu alebo súbežné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je naliehavým zdravotným stavom a musí sa liečiť v nemocnici (pozri časti 4.4 a 4.5).

## Liečba

V prípade predávkovania sa má začať s liečbou, ktorá je primeraná klinickému stavu pacienta. Najúčinnnejšou metódou na odstránenie laktátu a metformínu je hemodialýza. Odstránenie empagliflozínu hemodialýzou sa neskúmalo.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácia perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD20

#### Mechanizmus účinku

Synjardy kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetes mellitus typu 2: empagliflozín, inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2) a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov.

#### Empagliflozín

Empagliflozín je reverzibilný, vysoko účinný ( $IC_{50}$  1,3 nmol) a selektívny kompetitívny inhibítor SGLT2. Empagliflozín neinhibuje iné transportéry glukózy, ktoré sú dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív a je 5000-násobne selektívnejší pre SGLT2 v porovnaní so SGLT1, hlavným transportérom zodpovedným za vstrebávanie glukózy v čreve. SGLT2 je vo vysokej miere exprimovaný v obličkách, zatiaľ čo k jeho expresii v ostatných tkanivách nedochádza alebo je veľmi nízka. Ako hlavný transportér zodpovedá za reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hyperglykémiou sa prefiltruje a reabsorbuje vyššie množstvo glukózy.

Empagliflozín zlepšuje kontrolu glykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu znížením reabsorpcie glukózy v obličkách. Množstvo glukózy vylúčené obličkami prostredníctvom tohto mechanizmu vylučovania glukózy do moču závisí od koncentrácie glukózy v krvi a GFR. Inhibícia SGLT2 u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hyperglykémiou vedie k rozsiahlemu vylučovaniu glukózy do moču. Úvodné podávanie empagliflozínu navyše zvyšuje vylučovanie sodíka, čo spôsobuje osmotickú diurézu a zníženie intravaskulárneho objemu.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vylučovanie glukózy močom zvýšilo okamžite po prvej dávke empagliflozínu a pretrváva počas 24-hodinového intervalu dávkovania. Zvýšené vylučovanie glukózy močom sa na konci 4-týždňového obdobia liečby udržalo, pričom priemer bol približne 78 g/deň pri 25 mg empagliflozínu. Zvýšené vylučovanie glukózy močom viedlo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu k okamžitému zníženiu plazmatickej hladiny glukózy.

Empagliflozín zlepšuje plazmatickú hladinu glukózy nalačno a aj po jedle. Mechanizmus účinku empagliflozínu nie je závislý od funkcie beta buniek a dráhy inzulínu a to prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie. Zaznamenalo sa zlepšenie náhradných ukazovateľov funkcie beta buniek vrátane hodnotenia pomocou modelu homeostázy  $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ , HOMA- $\beta$ ). Navyše vylučovanie glukózy močom spúšťa úbytok kalórií spojený s úbytkom telesného tuku a znížením telesnej hmotnosti. Glukozúria pozorovaná pri empagliflozíne je spojená s miernou diurézou, ktorá môže prispievať k pretrvávajúcemu a stredne závažnému zníženiu krvného tlaku. Glukozúria, nátriuréza a osmotická diuréza pozorované pri empagliflozíne môžu prispievať k zlepšeniu kardiovaskulárnych účinkov.

## Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu a postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nespôsobuje hypoglykémiu.

Metformín môže účinkovať prostredníctvom 3 mechanizmov:

- znížením tvorby hepatálnej glukózy inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy vo svaloch zvýšením citlivosti na inzulín,
- a spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu účinkom na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu všetkých typov membránových transportérov glukózy (GLUT) známych v súčasnosti.

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho účinku na glykémiu, priaznivý účinok na metabolizmus lipidov. Toto sa preukázalo v terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie a zníženie kardiovaskulárnych ochorení a úmrtnosti sú neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetes 2. typu.

Glykemická účinnosť a kardiovaskulárne účinky boli hodnotené v 9 dvojito zaslepených, placebom alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdiách v trvaní minimálne 24 týždňov, v ktorých sa celkovo liečilo 10 366 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, z ktorých 2 950 dostávalo 10 mg empagliflozínu a 3 701 dostávalo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu. Z týchto pacientov bolo 266 alebo 264 pacientov liečených 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu a inzulínu.

Liečba empagliflozínom v kombinácii s metformínom s inými antidiabetikami (pioglitazón, sulfonylmočovina, inhibítory DPP-4 a inzulín) alebo bez nich viedla ku klinicky významným zlepšeniam hodnoty HbA1c, plazmatickej hladiny glukózy nalačno (FPG), telesnej hmotnosti, systolického a diastolického krvného tlaku. Podávanie 25 mg empagliflozínu viedlo k vyššiemu podielu pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA1c menej ako 7 % a k menšiemu podielu pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu glykémie v porovnaní s 10 mg empagliflozínu a placebom. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa pri liečbe empagliflozínom pozorovali číselne nižšie zníženia hodnoty HbA1c. Vyššia východisková hodnota HbA1c sa spájala s väčším poklesom hodnoty HbA1c. Empagliflozín ako doplnok k bežnej liečbe navyše znížil kardiovaskulárnu úmrtnosť u pacientov s diabetes 2. typu a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

## Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, sulfonylmočovine, pioglitazónu

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu, metformínu a sulfonylmočovine alebo pioglitazónu a metformínu viedol k štatisticky významným ( $p < 0,0001$ ) zníženiam hodnoty HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 3). Okrem toho viedol ku klinicky významnému zníženiu FPG, systolického a diastolického krvného tlaku v porovnaní s placebom. V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom predĺžení týchto štúdií sa zníženie hodnoty HbA1c, telesnej hmotnosti a krvného tlaku udržalo až do 76. týždňa.



Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách

<b>Prídavná liečba k liečbe metformínom<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>empagliflozín</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,94	7,86
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Rozdiel oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	79,73	81,59	82,21
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Rozdiel oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>STK (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	128,6	129,6	130,0
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Rozdiel oproti placebu <sup>1</sup> (95 % IS)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Prídavná liečba k liečbe metformínom a sulfonylmočovinou<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>empagliflozín</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdiel oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	76,23	77,08	77,50
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39

Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>STK (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	128,8	128,7	129,3
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Pridavná liečba k liečbe pioglitazónom + metformín<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>empagliflozín</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	79,45	79,44	80,98
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
<b>STK (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	125,5	126,3	126,3
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>b</sup> Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

\* hodnota  $p < 0,0001$

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

### Empagliflozín v kombinácii s metformínom u pacientov doteraz neliečených liekmi

Bola vykonaná štúdia faktoriálneho dizajnu v trvaní 24 týždňov na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti empagliflozínu u pacientov doteraz neliečených liekmi. Liečba empagliflozínom v kombinácii s metformínom (5 mg a 500 mg, 5 mg a 1 000 mg, 12,5 mg a 500 mg a 12,5 mg a 1 000 mg podávané dvakrát denne) preukázala štatisticky výrazné zlepšenia HbA1c (tabuľka 4) a viedla k vyššej redukcii FPG (v porovnaní s jednotlivými zložkami) a telesnej hmotnosti (v porovnaní s metformínom).

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni porovnávajúce empagliflozín v kombinácii s metformínom s jednotlivými zložkami<sup>a</sup>

	Empagliflozín 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozín 25 mg <sup>b</sup>			Metformín <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Bez Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Bez Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
<b>HbA1c (%)</b>								
Východisková hodnota (priemer)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Zmena z východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Porovnanie s empa. (95% CI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Porovnanie s met. (95% CI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformín, empa = empagliflozín

<sup>1</sup> priemer prispôsobený podľa východiskovej hodnoty

<sup>a</sup> Boli vykonané analýzy na celom analyzovanom súbore (FAS) pomocou prístupu pozorovaných prípadov (OC)

<sup>b</sup> Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne pri podávaní spolu s metformínom

<sup>c</sup> Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne

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

### Empagliflozín u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom a linagliptínom

U pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom a linagliptínom 5 mg, liečba empagliflozínom 10 mg aj 25 mg spôsobila štatisticky významný pokles ( $p < 0,0001$ ) HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom (tabuľka 5). V porovnaní s placebom spôsobila aj klinicky významné poklesy FPG, systolického a diastolického tlaku.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom a linagliptínom 5 mg

<b>Prídavná liečba k liečbe metformínom a linagliptínom 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozín<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,96	7,97	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Telesná hmotnosť (kg)<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	82,3	88,4	84,4
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>STK (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	130,1	130,4	131,0
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti, nie je súčasťou sekvenčného testovania pre sekundárne cieľové ukazovatele

<sup>3</sup> MMRM model vo FAS (OC) zahŕňal východiskovú hodnotu HbA1c, východiskovú hodnotu eGFR (MDRD), geografickú oblasť, návštevu, liečbu a liečbu podľa interakcie počas návštevy. Telesná hmotnosť zahŕňa východiskovú hodnotu pre telesnú hmotnosť.

<sup>4</sup> MMRM model zahŕňal východiskovú hodnotu STK a východiskovú hodnotu HbA1c ako lineárny kovariant(y) a východiskovú hodnotu eGFR, geografickú oblasť, liečbu, návštevu a návštevu podľa interakcie liečby ako stálych účinkov.

<sup>5</sup> Pacienti randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo dostávali placebo a linagliptín 5 mg so základnou liečbou metformínom

<sup>6</sup> Pacienti randomizovaní do skupiny užívajúcej empagliflozín 10 mg alebo 25 mg dostávali empagliflozín 10 mg alebo 25 mg a linagliptín 5 mg so základnou liečbou metformínom

\* hodnota  $p < 0,0001$

Vo vopred špecifikovanej podskupine pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c vyššou alebo rovnou 8,5 % bol pokles východiskovej hodnoty HbA1c -1,3 % pri empagliflozíne 10 mg alebo 25 mg v 24. týždni ( $p < 0,0001$ ) v porovnaní s placebom.

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k metformínu v porovnaní s glimepiridom, 24-mesačné údaje

V štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť 25 mg empagliflozínu oproti glimepiridu (až do 4 mg denne) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie užívajúcich metformín samostatne viedla liečba empagliflozínom podávaným denne k superiornému zníženiu hodnoty HbA1c (tabuľka 6) a ku klinicky významnému zníženiu FPG v porovnaní s glimepiridom. Empagliflozín podávaný denne viedol k štatisticky významnému zníženiu telesnej hmotnosti, systolického a diastolického krvného tlaku a k štatisticky nižšiemu podielu pacientov s udalosťami hypoglykémie v porovnaní s glimepiridom (2,5 % pri empagliflozíne, 24,2 % pri glimepiride,  $p < 0,0001$ ).

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 104. týždni v aktívne kontrolovanej štúdií porovnávajúcej empagliflozín s glimepiridom vo forme prídavnej liečby k metformínu<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozín 25 mg</b>	<b>glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Východisková hodnota (priemer)	7,92	7,92
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Rozdiel oproti glimepiridu <sup>1</sup> (97,5 % IS)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota (priemer)	82,52	83,03
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Rozdiel oproti glimepiridu <sup>1</sup> (97,5 % IS)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>STK (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Východisková hodnota (priemer)	133,4	133,5
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Rozdiel oproti glimepiridu <sup>1</sup> (97,5 % IS)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS) s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>b</sup> Až do 4 mg glimepiridu

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po podaní záchranej liečby antihypertenzívom

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

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

Prídavná liečba k liečbe inzulínom

Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k viacerým denným dávkam inzulínu

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k viacerým denným dávkam inzulínu so súbežnou liečbou metformínom sa vyhodnotila v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní trvajúcom 52 týždňov. Počas úvodných 18 týždňov a posledných 12 týždňov sa dávka inzulínu udržiavala stabilná, ale bola upravená tak, aby sa medzi 19. a 40. týždňom dosiahli hladiny glukózy < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] pred jedlom a hladiny glukózy < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] po jedle.

V 18. týždni poskytol empagliflozín štatisticky významné zlepšenie hodnoty HbA1c v porovnaní s placebom (tabuľka 7).

V 52. týždni viedla liečba empagliflozínom k štatisticky významnému zníženiu hodnoty HbA1c a k zníženiu dávky inzulínu v porovnaní s placebom a k zníženiu FPG a telesnej hmotnosti.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v 18. a 52. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k viacerým denným dávkam inzulínu s metformínom alebo bez neho

	Placebo	empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) v 18. týždni<sup>a</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,29	8,42	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
<b>HbA1c (%) v 52. týždni<sup>b</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,26	8,43	8,38
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c &lt; 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 % v 52. týždni<sup>b, 2</sup></b>	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
<b>Dávka inzulínu (IU/deň) v 52. týždni<sup>b, 3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	91,01	91,77	90,22
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	12,84	0,22	-2,25
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
<b>Telesná hmotnosť (kg) v 52. týždni<sup>b</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	97,78	98,86	94,93
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

<sup>a</sup> Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (FAS, LOCF)

<sup>b</sup> Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (PPS-Completers, LOCF)

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

<sup>2</sup> Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

<sup>3</sup> 19.-40. týždeň: režim cieľovej liečby pri úprave dávky inzulínu na dosiahnutie vopred definovaných cieľových hladín glukózy (< 100 mg/dl (5,5 mmol/l) pred jedlom, < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) po jedle).

\* hodnota  $p \leq 0,0005$

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

### *Empagliflozín vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu*

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu so súbežnou liečbou metformínom sa vyhodnotila v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní trvajúcom 78 týždňov. Počas úvodných 18 týždňov sa dávka inzulínu udržiavala stabilná, ale bola upravená tak, aby sa v nasledujúcich 60 týždňoch dosiahla FPG < 110 mg/dl.

V 18. týždni poskytol empagliflozín štatisticky významné zlepšenie hodnoty HbA1c. Cieľová hodnota HbA1c < 7 % sa dosiahla pri väčšom podiele pacientov liečených empagliflozínom a s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7,0 % v porovnaní s placebom (tabuľka 8).

V 78. týždni sa účinkom empagliflozínu udržalo zníženie hodnoty HbA1c a použitie nižšej dávky inzulínu. Okrem toho, empagliflozín viedol k zníženiu FPG, telesnej hmotnosti a krvného tlaku.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v 18. a 78. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu s metformínom<sup>a</sup>

	Placebo	empagliflozín 10 mg	empagliflozín 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c (%) v 18. týždni</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,02	8,21	8,35
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Rozdiel oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c (%) v 78. týždni</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,03	8,24	8,29
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Rozdiel oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
<b>Dávka bazálneho inzulínu (IU/deň) v 78. týždni</b>			
Východisková hodnota (priemer)	49,61	47,25	49,37
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Rozdiel oproti placebu <sup>1</sup> (97,5 % IS)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

<sup>a</sup> Analýza podskupiny celého analyzovaného súboru (FAS) u pacientov užívajúcich doplnujúcu základnú liečbu metformínom - jedinci, ktorí dokončili štúdiu, s použitím prevodu hodnôt z posledného sledovania (LOCF) pred podaním záchranej liečby glykémie

<sup>1</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

\* hodnota  $p < 0,0001$

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

### *Empagliflozín a linagliptín vo forme prídavnej liečby k metformínu*

V dvojito zaslepenej štúdií u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie poskytla 24-týždňová liečba obidvoma dávkami empagliflozínu a linagliptínu pridaná k liečbe metformínom štatisticky významné ( $p < 0,0001$ ) zníženia hodnoty HbA1c (zmena od východiskovej hodnoty -1,08 % pri 10 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu, 1, 19 % pri 25 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu, -0,70 % pri 5 mg linagliptínu). V porovnaní s 5 mg linagliptínu poskytli obidve dávky empagliflozínu a 5 mg linagliptínu štatisticky významné zníženia FPG a krvného tlaku. Obe dávky poskytli podobné, štatisticky významné zníženia telesnej hmotnosti, vyjadrenej v kg a vo forme percentuálnej zmeny.

Cieľová hodnota HbA1c < 7 % sa dosiahla pri väčšom podiele pacientov liečených empagliflozínom, s východiskovou hodnotou HbA1c  $\geq$  7,0 % a liečených empagliflozínom a linagliptínom v porovnaní s 5 mg linagliptínu. Klinicky významné zníženia hodnoty HbA1c sa udržiavali počas 52 týždňov.

#### Empagliflozín dvakrát denne oproti dávkovaniu jedenkrát denne vo forme prídavnej liečby k liečbe metformínom

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu dvakrát denne oproti dávkovaniu jedenkrát denne (denná dávka 10 mg a 25 mg) vo forme prídavnej liečby u pacientov s dostatočnou kontrolou glykémie užívajúcich metformín v monoterapii sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií trvajúcej 16 týždňov. Všetky liečby empagliflozínom viedli k významným zníženiam hodnoty HbA1c od východiskovej hodnoty (celkový priemer 7,8 %) po 16 týždňoch liečby v porovnaní s placebom. Dávkovacie režimy empagliflozínu dvakrát denne k základnej liečbe metformínom viedli k porovnateľným zníženiam hodnôt HbA1c oproti dávkovacím režimom jedenkrát denne s odlišnosťou liečby v zníženiach hodnoty HbA1c od východiskového stavu do 16. týždňa -0,02 % (95 % IS -0,16, 0,13) pri 5 mg empagliflozínu dvakrát denne oproti 10 mg jedenkrát denne a -0,11 % (95 % IS -0,26, 0,03) pri 12,5 mg empagliflozínu dvakrát denne oproti 25 mg jedenkrát denne.

#### Kardiovaskulárne účinky

Dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia EMPA-REG OUTCOME porovnávala združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg s placebom ako doplnok k bežnej liečbe u pacientov s diabetes typu 2 a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením. Celkovo bolo liečených 7 020 pacientov (empagliflozín 10 mg: 2 345, empagliflozín 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) a boli sledovaní v priemere 3,1 rokov. Priemerný vek bol 63 rokov, priemerný HbA1c bol 8,1 %, a 71,5 % boli muži. Vo východiskovom bode bolo 74 % pacientov liečených metformínom, 48 % inzulínom a 43 % sulfonylmočovinou. Približne polovica pacientov (52,2 %) mala eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 7,7 % 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V 12. týždni bolo pozorované upravené priemerné (SE) zlepšenie v hodnote HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou 0,11 % (0,02) v skupine s placebom, 0,65 % (0,02) v skupine s 10 mg empagliflozínu a 0,71 % (0,02) v skupine s 25 mg empagliflozínu. Po prvých 12 týždňoch bola optimalizovaná kontrola glykémie nezávisle od skúmanej liečby. Účinok bol preto v 94. týždni oslabený, s upraveným priemerným (SE) zlepšením hodnoty HbA1c 0,08 % (0,02) v skupine s placebom, 0,50 % (0,02) v skupine s 10 mg empagliflozínu a 0,55 % (0,02) v skupine s 25 mg empagliflozínu.

Empagliflozín bol účinnejší ako placebo pri prevencii primárneho kombinovaného cieľa kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice. Účinok liečby bol hnaný významným znížením kardiovaskulárneho úmrtia bez významnej zmeny nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice. Zníženie kardiovaskulárneho úmrtia bolo porovnateľné pre empagliflozín 10 mg a 25 mg (obrázok 1) a potvrdilo ho zlepšené celkové prežívanie (tabuľka 9). V štúdií EMPA-REG OUTCOME bol účinok empagliflozínu na primárny kombinovaný cieľ kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice vo vysokej miere nezávislý od kontroly glykémie alebo funkcie obličiek (eGFR) a vo všeobecnosti konzistentný vo všetkých kategóriách eGFR až po hodnotu eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Účinnosť prevencie kardiovaskulárneho úmrtia nebola preukázateľne stanovená u pacientov používajúcich empagliflozín súbežne s inhibítormi DPP-4 ani u pacientov čiernej pleti, pretože zastúpenie týchto skupín v štúdií EMPA-REG OUTCOME bolo obmedzené.



Tabuľka 9: Účinnosť liečby na primárny kombinovaný cieľ, jeho komponenty a úmrtnosť<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozín <sup>b</sup>
N	2 333	4 687
<b>Čas do prvého výskytu KV úmrtia, nefatálneho IM alebo nefatálnej mŕtvice N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95,02 % CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-hodnota pre superioritu		0,0382
<b>KV úmrtie N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-hodnota		<0,0001
<b>Nefatálny IM N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-hodnota		0,2189
<b>Nefatálna mŕtvice N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-hodnota		0,1638
<b>Celková úmrtnosť N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-hodnota		<0,0001
<b>Nekardiovaskulárna úmrtnosť N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulárne, IM = infarkt myokardu

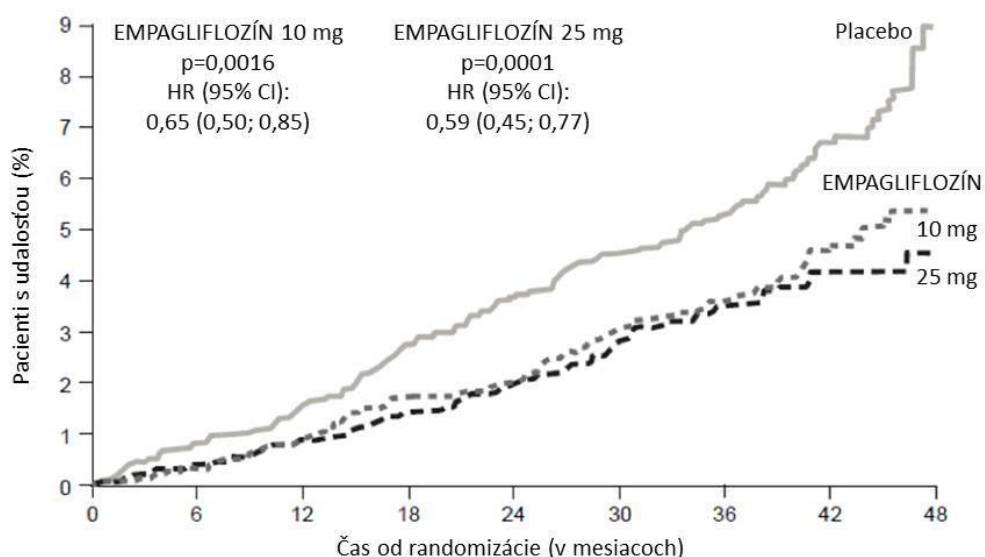
<sup>a</sup> Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

<sup>b</sup> Združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg

\* Keďže údaje zo skúšania boli súčasťou predbežnej analýzy, uvádza sa 95,02 % interval spoľahlivosti s dvomi desatinnými miestami, čo zodpovedá p-hodnote pre významnosť nižšej ako 0,0498.

Obrázok 1 Čas do výskytu kardiovaskulárneho úmrtia v štúdií EMPA-REG OUTCOME

### Jednotlivé dávky empagliflozínu v porovnaní s placebom



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

### *Srdcové zlyhanie vyžadujúce hospitalizáciu*

V štúdií EMPA-REG OUTCOME znížil empagliflozín v porovnaní s placebom riziko srdcového zlyhania vyžadujúce hospitalizáciu (empagliflozín 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65, 95 % CI 0,50; 0,85).

### *Nefropatia*

V štúdií EMPA-REG OUTCOME bola pre čas do prvej nefropatickej udalosti hodnota HR 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) pre empagliflozín (12,7 %) v porovnaní s placebom (18,8 %).

Okrem toho u pacientov s východiskovou makroalbuminúriou empagliflozín preukázal vyšší (HR 1,82, 95 % CI 1,40; 2,37) výskyt trvalej normo- alebo mikroalbuminúrie (49,7 %) v porovnaní s placebom (28,8 %).

### *Hladina glukózy 2 hodiny po jedle*

Liečba empagliflozínom vo forme prídavnej liečby k metformínu alebo metformínu a sulfonylmočovine viedla ku klinicky významnému zníženiu hladiny glukózy 2 hodiny po jedle (priemerný tolerančný test jedla) v 24. týždni (prídavná liečba k metformínu: placebo: +5,9 mg/dl, 10 mg empagliflozínu: -46,0 mg/dl, 25 mg empagliflozínu: -44,6 mg/dl, prídavná liečba k metformínu a sulfonylmočovine: placebo: -2,3 mg/dl, 10 mg empagliflozínu: -35,7 mg/dl, 25 mg empagliflozínu: -36,6 mg/dl).

### *Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq$ 9 %*

Vo vopred špecifikovanej analýze pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c  $\geq$  9,0 % viedla liečba 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k štatisticky významným zníženiam hodnoty HbA1c v 24. týždni (upravená priemerná zmena od východiskovej hodnoty -1,49 % pri 25 mg empagliflozínu, -1,40 % pri 10 mg empagliflozínu a -0,44 % pri placebe).

### *Telesná hmotnosť*

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze 4 placebom kontrolovaných štúdií viedla liečba empagliflozínom (68 % všetkých pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom) k zníženiu telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom v 24. týždni (-2,04 kg pri 10 mg empagliflozínu, -2,26 kg pri 25 mg empagliflozínu a -0,24 kg pri placebe), ktoré sa udržalo až do 52. týždňa (-1,96 kg pri 10 mg empagliflozínu, -2,25 kg pri 25 mg empagliflozínu a -0,16 kg pri placebe).

### *Krvný tlak*

Účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu sa vyhodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií trvajúcej 12 týždňov u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a vysokým krvným tlakom užívajúcich rôzne antidiabetiká a až 2 antihypertenzívne liečby. Liečba empagliflozínom jedenkrát denne viedla k štatisticky významnému zlepšeniu hodnoty HbA1c a 24-hodinovej priemernej hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku na základe ambulantného sledovania krvného tlaku (tabuľka 10). Liečba empagliflozínom poskytla zníženia STK a DTK v sede.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v 12. týždni v placebom kontrolovanej štúdií empagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nekontrolovaným krvným tlakom<sup>a</sup>

	Placebo	empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) v 12. týždni<sup>1</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,87	7,92
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Rozdiel oproti placebo <sup>1</sup> (95 % IS) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>24-hodinový STK v 12. týždni<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	131,72	131,34	131,18
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Rozdiel oproti placebo <sup>4</sup> (95 % IS)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>24-hodinový DTK v 12. týždni<sup>3</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	75,16	75,13	74,64
Zmena od východiskovej hodnoty <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Rozdiel oproti placebo <sup>5</sup> (95 % IS)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Celý analyzovaný súbor (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom

<sup>2</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

<sup>3</sup> LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom alebo po zmene záchranej liečby antihypertenzívom

<sup>4</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty SKT, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

<sup>5</sup> Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty DKT, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

\* hodnota  $p < 0,0001$

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

Vo vopred špecifikovanej združenej analýze 4 placebom kontrolovaných štúdií viedla liečba empagliflozínom (68 % pacientov užívalo základnú liečbu metformínom) k zníženiu systolického krvného tlaku (10 mg empagliflozínu: -3,9 mmHg, 25 mg empagliflozínu: -4,3 mmHg) v porovnaní s placebom (-0,5 mmHg) a diastolického krvného tlaku (10 mg empagliflozínu: -1,8 mmHg, 25 mg empagliflozínu: -2,0 mmHg) v porovnaní s placebom (-0,5 mmHg) v 24. týždni, ktoré sa udržalo až do 52. týždňa.

### Metformín

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glukózy v krvi pri diabetes mellitus 2. typu. Analýza výsledkov u obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní liečbou samotnou diétou preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetes mellitus v skupine s metformínom (29,8 udalostí/1000 pacientorokov) oproti samotnej diéte (43,3 udalostí/1000 pacientorokov),  $p = 0,0023$  a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii (40,1 udalostí/1000 pacientorokov),  $p = 0,0034$ ,

- významné zníženie absolútneho rizika akejkolvek mortality súvisiacej s diabetes mellitus: metformín 7,5 udalostí/1000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1000 pacientorokov,  $p = 0,017$ .
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov, ( $p = 0,011$ ) a oproti skupinám s kombinovanou liečbou sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii 18,9 udalostí/1000 pacientorokov ( $p = 0,021$ ).
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1000 pacientorokov, ( $p = 0,01$ ).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Synjardy vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Synjardy

Výsledky bioekvivalenčných štúdií u zdravých jedincov preukázali, že kombinované tablety Synjardy (empagliflozín/metformíniumchlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1000 mg sú bioekvivalentné so súbežným podávaním príslušných dávok empagliflozínu a metformínu vo forme oddelených tabliet.

Podávanie 12,5 mg empagliflozínu/1000 mg metformínu v stave sýtosti viedlo k 9 % zníženiu AUC a 28 % zníženiu  $C_{max}$  pri empagliflozíne v porovnaní so stavom hladovania. Pri metformíne sa AUC znížila o 12 % a  $C_{max}$  sa znížila o 26 % v porovnaní so stavom hladovania. Pozorovaný vplyv jedla na empagliflozín a metformín sa nepovažoval za klinicky významný. Keďže sa však odporúča podávať metformín s jedlom, Synjardy sa tiež navrhuje podávať s jedlom.

Nasledujúce tvrdenia odzrkadľujú farmakokinetické informácie, ktoré sú dostupné pri jednotlivých liečivách Synjardy.

### Empagliflozín

#### Absorpcia

Farmakokinetika empagliflozínu sa vo veľkej miere opisala u zdravých jedincov a pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Po perorálnom podaní sa empagliflozín rýchlo absorboval, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa vyskytli pri mediáne  $t_{max}$  1,5 hodiny po podaní dávky. Plazmatické koncentrácie potom bifázicky klesli s rýchlou fázou distribúcie a relatívne pomalou terminálnou fázou. Pri 10 mg empagliflozínu užívanom jedenkrát denne bola priemerná plazmatická AUC v rovnovážnom stave 1 870 nmol.h/l a  $C_{max}$  bola 259 nmol/l a pri 25 mg empagliflozínu bola AUC v rovnovážnom stave 4 740 nmol.h/l a 687 nmol/l. Systémová expozícia empagliflozínu sa zvýšila proporcionálne k dávke. Farmakokinetické parametre jednorazovej dávky a ustáleného stavu empagliflozínu boli podobné, čo naznačuje lineárnu farmakokinetiku z hľadiska času. Vo farmakokinetike empagliflozínu sa medzi zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s diabetes mellitus 2. typu nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely.

Farmakokinetika 5 mg empagliflozínu dvakrát denne a 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne je u zdravých jedincov porovnateľná. Celková expozícia ( $AUC_{ss}$ ) empagliflozínu počas 24-hodinového obdobia s 5 mg empagliflozínu podávanými dvakrát denne bola podobná 10 mg empagliflozínu podávanými jedenkrát denne. Ako sa predpokladalo, 5 mg empagliflozínu podávaných dvakrát denne v porovnaní s 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne viedlo k nižšej  $C_{max}$  a vyšším minimálnym plazmatickým koncentráciám empagliflozínu ( $C_{min}$ ).

Podávanie 25 mg empagliflozínu po konzumácii jedla s vysokým obsahom tuku a vysoko kalorického jedla viedlo k mierne nižšej expozícii; AUC sa znížila približne o 16 % a  $C_{max}$  približne o 37 % porovnaní so stavom nalačno. Pozorovaný vplyv jedla na farmakokinetiku empagliflozínu sa nepovažoval za klinicky významný a empagliflozín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Podobné výsledky sa získali pri podávaní kombinovaných tabliet Synjardy (empagliflozín/metformín) s jedlom s vysokým obsahom tuku a vysokým obsahom kalórií.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave bol na základe analýzy populačnej farmakokinetiky stanovený na 73,8 l. Po podaní perorálneho roztoku [ $^{14}C$ ]-empagliflozínu zdravým dobrovoľníkom, bolo rozdelenie červených krviniek približne 37 % a väzba na plazmatické bielkoviny bola 86 %.

### Biotransformácia

V ľudskej plazme sa nestanovili žiadne hlavné metabolity empagliflozínu, ako bolo definované minimálne 10 % celkového materiálu súvisiaceho s liekom a najviac zastúpenými metabolitmi boli tri glukuronidové konjugáty (2-, 3- a 6-O-glukuronid). Štúdie *in vitro* naznačili, že primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu u ľudí je glukuronidácia prostredníctvom uridín 5'-difosfát-glukuronyltransferáz UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 a UGT1A9.

### Eliminácia

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky sa zdanlivý terminálny polčas eliminácie empagliflozínu stanovil na 12,4 hodiny a zdanlivý klírens po perorálnom podaní bol 10,6 l/hodinu. Interindividuálne variability klírnsu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 39,1 % a reziduálne variability klírnsu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 35,8 %. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa ustálené plazmatické koncentrácie empagliflozínu dosiahli po piatej dávke. V súlade s polčasom sa v rovnovážnom stave pozorovala akumulácia až do 22 % s ohľadom na plazmatickú AUC. Po podaní perorálneho roztoku [ $^{14}C$ ]-empagliflozínu zdravým dobrovoľníkom sa približne 96 % podanej izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (41 %) alebo močom (54 %). Väčšina izotopom značenej látky vylúčenej stolicou bola vo forme nezmeneného materského liečiva a približne polovica izotopom značenej látky sa vo forme nezmeneného materského liečiva vylúčila do moču.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 18 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek približne o 20 %, u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30- < 90 ml/min) o 66 % a u pacientov so zlyhávaním obličiek/ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) približne o 48 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli podobné u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a zlyhávaním obličiek/ESRD v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli zhruba o 20 % vyššie u jedincov s miernou a závažnou poruchou funkcie obličiek pri porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Farmakokinetická analýza skupín pacientov preukázala, že zdanlivý klírens po perorálnom podaní empagliflozínu sa znížil so znížením klírnsu kreatinínu, čo viedlo k zvýšeniu expozície lieku.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa-Pugha sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 23 % a  $C_{max}$  približne o 4 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podľa klasifikácie podľa Childa-Pugha sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 47 % a  $C_{max}$  približne o 23 % a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene podľa Childa-Pugha sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 75 % a  $C_{max}$  približne o 48 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

### *Index telesnej hmotnosti*

Index telesnej hmotnosti nemá na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu. V tejto analýze bola odhadovaná AUC nižšia o 5,82 % u pacientov s BMI 30 kg/m<sup>2</sup>, o 10,4 % u pacientov s BMI 35 kg/m<sup>2</sup> a o 17,3 % u pacientov s BMI 45 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s jedincami s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Pohlavie*

Pohlavie nemalo na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu.

### *Rasa*

Vo farmakokinetickej analýze skupín pacientov bola odhadovaná AUC o 13,5 % vyššia u pacientov ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Staršie osoby*

Vek nemal na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku empagliflozínu.

### *Pediatrická populácia*

V pediatrickej štúdií fázy 1 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti empagliflozínu (5 mg, 10 mg a 25 mg) u detí a dospievajúcich vo veku od  $\geq 10$  do  $< 18$  rokov s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých pacientov.

## Metformín

### Absorpcia

Po podaní perorálnej dávky metformínu sa  $t_{max}$  dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformíniumchloridu je u zdravých jedincov približne 50-60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20-30 % nevstrebanej frakcie. Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri odporúčaných dávkach metformínu a dávkovacích režimoch sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 24 až 48 hodín a zvyčajne sú nižšie ako 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách maximálne plazmatické hladiny metformínu ( $C_{max}$ ) neprekročili 5 mikrogramov/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah a mierne oneskoruje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg metformíniumchloridu sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC a predĺženie času do maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto poklesov nie je známy.

### Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín preniká do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako plazmatická koncentrácia a dochádza k nej približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú najpravdepodobnejšie sekundárny distribučný kompartment. Priemerný distribučný objem ( $V_d$ ) sa pohyboval v rozmedzí 63-276 l.

### Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

## Eliminácia

Renálny klírens metformínu je  $> 400$  ml/min, čo poukazuje na to, že sa metformín eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnych dávkach je zjavný terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodín.

Pri poškodení funkcie obličiek sa renálny klírens zníži v pomere, v akom klírens kreatinínu, čím sa polčas eliminácie predĺži, čo vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám metformínu.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Pediatrická populácia*

Štúdia jednorazovej dávky: po jednorazových dávkach 500 mg metformíniumchloridu sa u pediatrických pacientov preukázal podobný farmakokinetický profil ako farmakokinetický profil u zdravých dospelých.

Štúdia opakovanej dávky: Po opakovaných dávkach 500 mg dvakrát denne počas 7 dní u pediatrických pacientov bola maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) nižšia o približne 33 % a systémová expozícia ( $AUC_{0-t}$ ) nižšia o približne 40 % v porovnaní s dospelými osobami s diabetes mellitus, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže sa dávka individuálne titruje na základe glykemickej kontroly, toto má obmedzenú klinickú významnosť.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Empagliflozín a metformín

Štúdie všeobecnej toxicity na potkanoch s trvaním až do 13 týždňov vykonané s kombináciou empagliflozínu a metformínu neodhalili žiadne ďalšie cieľové orgány v porovnaní s empagliflozínom alebo metformínom samostatne. Kombinovaná liečba zvýšila niektoré odpovede, ako napr. účinky na fyziológiu obličiek, rovnováhu elektrolytov a acidobázický stav. Iba hypochlorémia však bola považovaná za nežiaducu, a to pri expozíciách približne 9-násobku klinickej expozície AUC maximálnej odporúčanej dávky empagliflozínu a 3-násobku klinickej expozície AUC maximálnej odporúčanej dávky metformínu.

Štúdia embryofetálneho vývinu na gravidných potkanoch nenaznačila teratogénny účinok pripisovaný empagliflozínu a metformínu pri expozíciách približne 14-násobku klinickej expozície AUC empagliflozínu súvisiacej s najvyššou dávkou a 4-násobku klinickej expozície AUC metformínu súvisiacej s 2000 mg dávkou.

### Empagliflozín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, fertility a skorého embryonálneho vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dlhodobých štúdiách toxicity pri hlodavcoch a psoch sa prejavy toxicity pozorovali pri expozíciách vyšších alebo rovných 10-násobku klinickej dávky empagliflozínu. Väčšina toxických účinkov bola identická so sekundárnymi farmakologickými vlastnosťami súvisiacimi s vylučovaním glukózy močom a nerovnováhou elektrolytov vrátane poklesu telesnej hmotnosti a telesného tuku, zvýšenej konzumácie jedla, hnačky, dehydratácie, poklesu sérovej hladiny glukózy a zvýšenia sérových hladín ostatných parametrov odzrkadľujúcich zvýšený metabolizmus bielkovín a glukoneogézu, zmien v močení, ako sú polyúria a glukozúria a mikroskopických zmien zahŕňajúcich tvorbu minerálov v obličkách a v niektorých mäkkých a vaskulárnych tkanivách. Mikroskopický dôkaz o účinkoch zosilnených farmakologických vlastností na obličky, ktoré sa pozorovali u niektorých druhov, zahŕňal tubulárnu dilatáciu a tvorbu minerálov v tubuloch a panvičke približne pri 4-násobnej klinickej AUC expozície empagliflozínu súvisiacej s 25 mg dávkou.

Empagliflozín nie je genotoxický.

V 2-ročnej štúdií karcinogenity empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov u samíc potkana až do najvyššej dávky 700 mg/kg/deň, ktorá zodpovedá približne 72-násobku maximálnej klinickej AUC expozície empagliflozínu. U samcov potkana sa pri najvyššej dávke, ale nie pri 300 mg/kg/deň, čo zodpovedá 26-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, pozorovali benígne vaskulárne proliferatívne lézie (hemangiómy) mezenterickej lymfatickej uzliny súvisiace s liečbou. U samcov potkana sa pri dávke 300 mg/kg/deň a vyššej, ale nie pri dávke 100 mg/kg/deň, ktorá zodpovedá približne 18-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, vo vyššej miere pozorovali nádory intersticiálnych buniek semenníkov. Obidva nádory boli časté pri potkanoch a je nepravdepodobné, že by sa vzťahovali na ľudí.

Empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov u samíc myši pri dávkach až do 1000 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 62-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu. Empagliflozín spôsobil vznik nádorov obličiek u samcov myši pri dávke 1000 mg/kg/deň, ale nie pri dávke 300 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 11-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu. Mechanizmus účinku pri týchto nádoroch závisí od prirodzenej predispozície samcov myši na renálnu patológiu a metabolická cesta neodráža stav u ľudí. Nádory obličiek u samcov myši sa nepovažujú za významné pre ľudí.

Pri expozíciách, ktoré dostatočne presahujú expozíciu u ľudí po terapeutických dávkach, empagliflozín nemal žiadne nežiaduce účinky na fertilitu ani skorý embryonálny vývin. Empagliflozín podávaný počas obdobia organogenézy nemal teratogénny účinok. Len pri dávkach toxických pre matky spôsoboval aj pokrivenie kostí končatiny u potkanov a zvýšený výskyt embryofetálnych potratov u králikov.

V štúdiách pre- a postnatálnej toxicity s potkanmi sa pri expozíciách u matiek, ktoré predstavovali približne 4-násobok maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, pozorovalo zníženie prírastku na hmotnosti mláďat. Pri systémovej expozícii ekvivalentnej maximálnej klinickej expozícii empagliflozínu sa žiadny takýto účinok nepozoroval. Význam týchto zistení pre ľudí nie je jasný.

V štúdiách juvenilnej toxicity empagliflozínu u populácie potkanov od 21. dňa po narodení do 90. dňa po narodení sa nepozorovala žiadna nežiaduca, naopak minimálna až mierna renálna tubulárna a pelvická dilatácia u mladých potkanov iba pri dávke 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 11-násobku maximálnej klinickej dávky 25 mg. Tieto zistenia chýbali po 13 týždňovom rekonvalescenčnom období bez lieku.

## Metformín

Predklinické údaje pre metformín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pri hladinách dávky 500 mg/kg/deň podávaných potkanom Wistar Hannover, súvisiacich so 7-násobkom maximálnej odporúčanej dávky metformínu u ľudí (MRHD) sa teratogenita metformínu pozorovala najvýraznejšie ako zvýšenie počtu malformácií skeletu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety a Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

#### Jadro tablety

kukurličný škrob  
kopovidón (K-hodnota nominálne 28)  
bezvodý koloidný oxid kremičitý



magnéziumstearát

#### Filmový obal

hypromelóza  
makrogol 400  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety a Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

#### Jadro tablety

kukuričný škrob  
kopovidón (K-hodnota nominálne 28)  
bezvodý koloidný oxid kremičitý  
magnéziumstearát

#### Filmový obal

hypromelóza  
makrogol 400  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.  
Veľkosti balenia po 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmom obalená tableta a viacpočetné balenia obsahujúce 120 (2 balenia po 60 x 1), 180 (2 balenia po 90 x 1) a 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

## 8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

### Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

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

### Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

EU/1/15/1003/028  
EU/1/15/1003/029  
EU/1/15/1003/030  
EU/1/15/1003/031  
EU/1/15/1003/032  
EU/1/15/1003/040

EU/1/15/1003/033  
EU/1/15/1003/034  
EU/1/15/1003/035  
EU/1/15/1003/036

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. máj 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. apríla 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Patheon France  
40 boulevard de Champaret  
Bourgoin Jallieu, 38300  
Francúzsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (s perforáciou)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/850 mg tablety  
empagliflozín/metformínium Cl

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA - VRÁTANE BLUE BOXU - 5 mg/850 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie: 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/007 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/008 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/009 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VIACPOČETNÉ BALENIE - DOČASNÁ ŠKATUĽKA BEZ BLUE BOXU - 5 mg/850 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
90 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
100 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/007 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/008 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/009 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (s perforáciou)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/1000 mg tablety  
empagliflozín/metformínium Cl

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA – VRÁTANE BLUE BOXU - 5 mg/1000 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie: 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/016 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/017 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/018 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VIACPOČETNÉ BALENIE - DOČASNÁ ŠKATUĽKA BEZ BLUE BOXU - 5 mg/1 000 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
90 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
100 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/016 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/017 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/018 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (s perforáciou)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg tablety  
empagliflozín/metformínium Cl

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA – VRÁTANE BLUE BOXU - 12,5 mg/850 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie: 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/025 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/026 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/027 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VIACPOČETNÉ BALENIE - DOČASNÁ ŠKATUĽKA BEZ BLUE BOXU - 12,5 mg/850 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
90 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
100 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/025 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/026 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/027 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (s perforáciou)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tablety  
empagliflozín/metformínium Cl

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA – VRÁTANE BLUE BOXU - 12,5 mg/1000 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie: 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet.  
Viacpočetné balenie: 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/034 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/035 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/036 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VIACPOČETNÉ BALENIE - DOČASNÁ ŠKATUĽKA BEZ BLUE BOXU - 12,5 mg/1 000 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
90 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.  
100 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1003/034 120 (2 balenia po 60 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/035 180 (2 balenia po 90 x 1) filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1003/036 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety**  
**Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety**  
**Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety**  
**Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety**  
empagliflozín/metformíniumchlorid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Synjardy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Synjardy
3. Ako užívať Synjardy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Synjardy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Synjardy a na čo sa používa**

#### **Čo je Synjardy**

Synjardy obsahuje dve liečivá, empagliflozín a metformín. Každé z nich patrí do skupiny liekov nazývaných „perorálne antidiabetiká“. Sú to lieky užívané ústami na liečbu cukrovky 2. typu.

#### **Čo je cukrovka 2. typu?**

Cukrovka 2. typu je ochorenie, ktorého príčinou sú vaše gény a váš životný štýl. Ak máte cukrovku 2. typu, vaša podžalúdková žľaza nevytvára dostatočné množstvo inzulínu na kontrolu hladiny glukózy vo vašej krvi a vaše telo nie je schopné účinne využívať svoj vlastný inzulín. Toto má za následok vysokú hladinu glukózy vo vašej krvi, ktorá môže viesť k zdravotným problémom ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a slabý krvný obeh vo vašich končatinách.

#### **Ako Synjardy účinkuje**

Empagliflozín patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory kotransportéra pre sodík a glukózu 2 (SGLT2). Účinkuje tak, že blokuje proteín SGLT2 vo vašich obličkách. To spôsobuje vylučovanie krvného cukru (glukóza) do moču. Metformín účinkuje iným spôsobom, ktorým znižuje hladiny cukru v krvi; a to predovšetkým tak, že potláča tvorbu glukózy v pečeni.

Synjardy tak znižuje množstvo cukru vo vašej krvi. Tento liek môže tiež pomôcť predchádzať ochoreniu srdca.

#### **Na čo sa Synjardy používa**

- Synjardy sa pridáva k diéte a cvičeniu na liečbu cukrovky 2. typu u dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších), u ktorých cukrovku nie je možné kontrolovať pridaním samotného metformínu alebo metformínu s inými liekmi na cukrovku.

- Synjardy sa môže kombinovať aj s inými liekmi na liečbu cukrovky. Môžu to byť lieky, ktoré sa užívajú ústami, alebo ktoré sa podávajú injekčne, ako napríklad inzulín.
- Okrem toho sa Synjardy môže používať ako alternatíva k užívaniu empagliflozínu s metformínom ako oddelených tabliet. Aby sa predišlo predávkovaniu, nepokračujte v užívaní samostatných tabliet empagliflozínu a metformínu, ak máte tento liek.

Je dôležité, aby ste pokračovali vo svojej diéte a v pláne cvičenia, ako vám to povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Synjardy

### Neužívajte Synjardy

- ak ste alergický na empagliflozín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (veľmi vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, náhlým úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu;
- ak ste prekonali diabetickú prekómu;
- ak máte závažné problémy s obličkami. Váš lekár môže obmedziť vašu dennú dávku alebo vás môže požiadať, aby ste užívali iný liek (pozri tiež časť 3 „Ako užívať Synjardy“).
- ak máte závažnú infekciu, ako je infekcia postihujúca pľúca alebo bronchiálny systém (priedušky) alebo obličky. Závažné infekcie môžu viesť k problémom s obličkami, ktoré vás môžu vystaviť riziku laktátovej acidózy (pozri časť Upozornenia a opatrenia);
- ak ste stratili veľké množstvo vody z vášho tela (dehydratácia), napr. z dôvodu dlhodobej alebo silnej hnačky alebo ak ste niekoľkokrát po sebe vracali. Dehydratácia môže viesť k problémom s obličkami, ktoré vás môžu vystaviť riziku laktátovej acidózy (pozri časť Upozornenia a opatrenia);
- ak ste liečený na akútne zlyhávanie srdca alebo ak ste v nedávnej minulosti mali srdcový záchvat, ste mali závažné problémy s krvným obehom (ako je napr. „šok“) alebo ťažkosti s dýchaním. Môže to viesť k nedostatočnému prívodu kyslíka ku tkanivám, čo môže u vás vyvolať riziko laktátovej acidózy (pozri časť Upozornenie a opatrenia);
- ak máte problémy s pečeňou;
- ak pijete veľké množstvá alkoholu, buď každý deň alebo len z času na čas (pozri časť „Synjardy a alkohol“).

### Upozornenia a opatrenia

#### Riziko laktátovej acidózy

Synjardy môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcim hladovaním alebo požívaním alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Krátkodobo prestaňte užívať Synjardy, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou** (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Okamžite prestaňte užívať Synjardy a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.**

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Predtým, ako začnete užívať tento liek a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ - zriedkavého, ale závažného, niekedy život ohrozujúceho problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak máte „cukrovku 1. typu“ - tento typ cukrovky sa zvyčajne objavuje v mladosti a vaše telo nevytvára inzulín. Synjardy sa nemá používať na liečbu pacientov s cukrovkou 1. typu.
- ak vám môže hroziť dehydratácia, napríklad:
  - ak sa u vás vyskytne nevoľnosť, ak máte hnačku alebo horúčku alebo ak nie ste schopný jesť alebo piť,
  - ak užívate lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká) alebo znižujú krvný tlak,
  - ak máte viac ako 75 rokov.

Možné príznaky sú uvedené v časti 4 v odseku „dehydratácia“. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Synjardy prestali užívať dotedy, kým sa váš stav neupraví, a predišli tak strate príliš veľkého množstva telesných tekutín. Spýtajte sa na spôsoby, ako zabrániť dehydratácii.

- ak máte 85 rokov alebo viac, pretože nesmiete začať užívať Synjardy kvôli obmedzeným terapeutickým skúsenostiam.
- ak máte závažnú infekciu obličiek alebo močových ciest s horúčkou. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Synjardy prestali užívať dotedy, kým sa stav neupraví.
- ak máte podstúpiť vyšetrenie jódovanými kontrastnými látkami (ako je napríklad röntgenové alebo skenovacie vyšetrenie). Ďalšie informácie sú uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Synjardy“.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

#### Chirurgický zákrok

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Synjardy. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu so Synjardy.

### Funkcia obličiek

Počas liečby liekom Synjardy váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

### Starostlivosť o nohy

Ako u všetkých diabetických pacientov, je dôležité, aby ste si pravidelne kontrolovali nohy a dodržiavali všetky ostatné rady zdravotníckeho odborníka týkajúce sa starostlivosti o vaše nohy.

### Glukóza v moči

Vzhľadom na mechanizmus účinku tohto lieku budete mať počas liečby týmto liekom pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť cukru vo vašom moči.

### **Deti a dospelí**

Tento liek sa neodporúča používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

### **Iné lieky a Synjardy**

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Synjardy pred alebo v čase podania injekcie. váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu so Synjardy.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetřili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Synjardy. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká), pretože Synjardy môže zvyšovať riziko prílišnej straty tekutín. váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Synjardy. Možné prejavy straty príliš veľkého množstva tekutín z vášho tela sú uvedené v časti 4.
- iné lieky, ktoré znižujú hladinu cukru vo vašej krvi, ako je inzulín alebo liek „sulfonylmočovínového“ typu. váš lekár možno bude chcieť znížiť dávku ostatných liekov, aby sa u vás predišlo výskytu nízkych hladín cukru v krvi (hypoglykémia).
- lieky, ktoré môžu zmeniť množstvo metformínu v krvi, najmä ak máte zníženú funkciu obličiek (napr. verapamil, rifampicín, cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib, olaparib).
- lieky na rozšírenie priedušiek (beta-2-agonisty), ktoré sa používajú na liečbu astmy.
- kortikosteroidy (podávané ústami, vo forme injekcií alebo inhalačne), ktoré sa používajú na liečbu zápalu pri ochoreniach ako je astma alebo artritída.
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib).
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II).
- lieky, ktoré obsahujú alkohol (pozri časť „Synjardy a alkohol“).
- kontrastné látky obsahujúce jód (liečivá používané počas röntgenu, pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).
- ak užívate lítium, pretože Synjardy môže znížiť množstvo lítia v krvi.

### **Synjardy a alkohol**

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Synjardy, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.



Ak ste tehotná, Synjardy neužívajte. Nie je známe, či má tento liek škodlivý účinok pre nenarodené dieťa.

Metformín prechádza v malých množstvách do ľudského mlieka. Nie je známe, či empagliflozín prechádza do ľudského materského mlieka. Ak ste tehotná, Synjardy neužívajte.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Synjardy má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie tohto lieku v kombinácii s liečivami nazývanými deriváty sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá môže vyvolať príznaky, ako je tras, potenie a zmena videnia, a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak počas užívania lieku Synjardy pociťujete závrat, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

### **3. Ako užívať Synjardy**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Akú dávku užívať**

Dávka lieku Synjardy sa mení v závislosti od vášho stavu a dávok liekov na cukrovku, ktoré aktuálne užívate. Váš lekár vám dávku upraví podľa potreby a presne povie, ktorú silu tohto lieku máte užívať.

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Váš lekár zvyčajne začne liečbu liekom Synjardy tým, že vám predpíše silu tabliet, ktoré nahrádzajú rovnakú dávku metformínu, ktorú už užívate (850 mg alebo 1000 mg dvakrát denne) a najnižšiu dávku empagliflozínu (5 mg dvakrát denne). Ak už užívate oba lieky samostatne, váš lekár začne liečbu tabletami Synjardy, ktoré budú obsahovať rovnaké množstvo oboch liekov. Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku alebo sa rozhodnúť pre použitie alternatívneho lieku.

#### **Užívanie tohto lieku**

- Tabletu prehltnite vcelku a zapite ju vodou.
- Tablety užívajte s jedlom na zníženie možnosti podráždenia vášho žalúdka.
- Tabletu užívajte ústami dvakrát denne.

Váš lekár môže predpísať Synjardy spolu s iným liekom proti cukrovke. Zapamätajte si, že všetky lieky musíte užívať podľa pokynov svojho lekára, aby čo najviac prospeli vášmu zdraviu. Môže byť potrebné, aby váš lekár upravil vaše dávky na kontrolu vašej hladiny cukru v krvi.

Vhodná diéta a cvičenie pomáhajú vášmu telu lepšie využiť cukor v krvi. Je dôležité, aby ste počas užívania lieku Synjardy pokračovali v diéte a v programe cvičenia, ktoré vám odporučil váš lekár.

#### **Ak užijete viac lieku Synjardy, ako máte**

Ak užijete viac tabliet Synjardy, ako máte, môže sa u vás objaviť laktátová acidóza. Príznaky laktátovej acidózy nemusia byť špecifické, ako napríklad pocit nevoľnosti alebo vracanie, bolesť žalúdka so svalovými kŕčmi, celkový pocit nepohodlia so silnou únavou a ťažkosťami s dýchaním. Ďalšími príznakmi sú znížená telesná teplota a spomalený srdcový pulz. **Ak toto u vás nastane, môžete potrebovať okamžitú liečbu v nemocnici, pretože laktátová acidóza môže viesť ku kóme. Okamžite prestaňte užívať tento liek a okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu (pozri časť 2). Balenie lieku si zoberte so sebou.**

### **Ak zabudnete užiť Synjardy**

Ak zabudnete na dávku, užite ju hneď ako si spomeniete. Ak si nespomeniete do času pre užitie vašej ďalšej dávky, preskočte vynechanú dávku a vráťte sa k vášmu pravidelnému plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku tohto lieku.

### **Ak prestanete užívať liek Synjardy**

Neprestaňte užívať liek Synjardy bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Ak prestanete užívať Synjardy, hladiny cukru vo vašej krvi sa môžu zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:**

### **Závažná alergická reakcia pozorovaná s menej častou frekvenciou (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

Možné príznaky závažnej alergickej reakcie môžu zahŕňať:

- opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže viesť k problémom s dýchaním alebo prehĺtaním.

### **Laktázová acidóza, vyskytuje sa veľmi zriedkavo (môže postihovať až 1 z 10 000 osôb).**

Synjardy môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť 2). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Synjardy a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

### **Diabetická ketoacidóza, zriedkavý výskyt (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

Toto sú prejavy diabetickej ketoacidózy (pozri tiež časť 2):

- zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi,
- rýchle chudnutie,
- nevoľnosť alebo vracanie,
- bolesti brucha,
- nadmerný smäd,
- rýchle a hlboké dýchanie,
- zmätenosť,
- nezvyčajná ospalosť alebo únava,
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení vašej liečby liekom Synjardy.

**Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, kontaktujte svojho lekára, hneď ako to bude možné:**

### **Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá sa pozoruje veľmi často (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

Ak Synjardy užívate s iným liekom, ktorý spôsobuje nízku hladinu cukru v krvi, ako je sulfonylmočovina alebo inzulín, riziko, že sa u vás objaví nízka hladina cukru v krvi, je zvýšené. Tieto prejavy nízkej hladiny cukru v krvi môžu zahŕňať:

- tras, potenie, pocit veľkej úzkosti alebo zmätenosti, rýchly tlkot srdca,
- veľký hlad, bolesť hlavy.

Váš lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte urobiť, ak sa u vás vyskytne niektorý z prejavov uvedených vyššie. Ak sa u vás objavia príznaky nízkej hladiny cukru v krvi, užite tabletu s obsahom glukózy, zjedzte jedlo s vysokým obsahom cukru alebo vypite ovocnú šťavu. Ak je to možné, odmerajte si hladinu cukru v krvi a oddýchnite si.

### **Infekcia močových ciest, ktorá sa pozoruje často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

Prejavmi infekcie močových ciest sú:

- pocit pálenia pri močení,
- zakalený moč,
- bolesť v panve alebo bolesť v strednej časti chrbta (v prípade infekcie obličiek).

Prejavy nutkania na močenie alebo častejšieho močenia môžu byť spôsobené mechanizmom účinku lieku Synjardy, ale môžu byť aj prejavmi infekcie močových ciest. Ak spozorujete zvýšený výskyt takýchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

### **Dehydratácia, ktorá sa pozoruje menej často (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

Neexistujú špecifické prejavy dehydratácie, môžu však zahŕňať:

- nezvyčajný smäd,
- pociťovanie závratu alebo závrat po postavení sa,
- mdlobu alebo stratu vedomia.

### **Ďalšie vedľajšie účinky počas užívania lieku Synjardy**

Veľmi časté

- pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie,
- hnačka alebo bolesť žalúdka,
- strata chuti do jedla.

Časté

- kvasinková infekcia pohlavných orgánov (mykóza),
- vylučovanie väčšieho objemu moču ako zvyčajne alebo častejšia potreba močiť,
- svrbenie,
- vyrážka alebo červená koža - môže svrbieť a zahŕňať vyvýšené hrčky, vytekajúcu tekutinu alebo pľuzgiere,
- zmeny vnímania chuti,
- smäd,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zvýšenie hladín tuku v krvi (cholesterol),
- zápcha.

Menej časté

- žihľavka,
- napätie alebo bolesť pri vyprázdňovaní močového mechúra,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zníženie funkcie obličiek (kreatinín alebo močovina),
- krvné vyšetrenia môžu preukázať nárast počtu červených krviniek v krvi (hematokrit).

Zriedkavé

- nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom.

Veľmi zriedkavé

- znížené hladiny vitamínu B12 v krvi,
- abnormality vo vyšetreniach funkcie pečene, zápal pečene (hepatitída),
- začervenanie kože (erytém),
- zápal obličiek (tubulointersticiálna nefritída).

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Synjardy

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že obal je poškodený alebo vykazuje známky použitia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Synjardy obsahuje

Liečivá sú empagliflozín a metformín.

Každá filmom obalená tableta (tableta) Synjardy 5 mg/850 mg obsahuje 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

Každá filmom obalená tableta (tableta) Synjardy 5 mg/1000 mg obsahuje 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

Každá filmom obalená tableta (tableta) Synjardy 12,5 mg/850 mg obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.

Každá filmom obalená tableta (tableta) Synjardy 12,5 mg/1000 mg obsahuje 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: kukuričný škrob, kopovidón, bezvodý koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát
- Filmový obal: hypromelóza, makrogol 400, oxid titaničitý (E171), mastenec.  
Synjardy 5 mg/850 mg a Synjardy 5 mg/1000 mg tablety tiež obsahujú žltý oxid železitý (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg a Synjardy 12,5 mg/1000 mg tablety tiež obsahujú čierny oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Synjardy a obsah balenia

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obalené tablety sú žltobiele, oválne, po obidvoch stranách vypuklé. Na jednej strane majú „S5“ a logo Boehringer Ingelheim a „850“ na druhej strane. Dĺžka tablety je 19,2 mm a hrúbka tablety je 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obalené tablety sú hnedožlté, oválne, po obidvoch stranách vypuklé. Na jednej strane majú „S5“ a logo Boehringer Ingelheim a „1000“ na druhej strane. Dĺžka tablety je 21,1 mm a hrúbka tablety je 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety sú ružovobiele, oválne, po obidvoch stranách vypuklé. Na jednej strane majú „S12“ a logo Boehringer Ingelheim a „850“ na druhej strane. Dĺžka tablety je 19,2 mm a hrúbka tablety je 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety sú tmavohnedé fialové, oválne, po obidvoch stranách vypuklé. Na jednej strane majú „S12“ a logo Boehringer Ingelheim a „1000“ na druhej strane. Dĺžka tablety je 21,1 mm a hrúbka tablety je 9,7 mm.

Tablety sú dostupné v PVC/PVDC /hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok. Veľkosti balenia sú 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmom obalená tableta a viacpočetné balenia obsahujúce 120 (2 balenia po 60 x 1), 180 (2 balenia po 90 x 1) a 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

**Výrobca**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

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

Patheon France  
40 boulevard de Champaret  
Bourgoin Jallieu, 38300  
Francúzsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tel: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim 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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.