

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

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 (GFR \geq 90 ml/min)

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 rôzne dávky metformínu je Synjardy k dispozícii v silách 5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu, 5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu, 12,5 mg empagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu a 12,5 mg empagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkciou obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky. Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. 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

GFR ml/min	Metformín	Empagliflozín
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zväžiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Maximálna denná dávka je 25 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Nezačínajte liečbu empagliflozínom. Dávku je potrebné upraviť alebo udržať na maximálnej dennej dávke 10 mg.
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Empagliflozín sa neodporúča.
<30	Metformín je kontraindikovaný.	Empagliflozín sa neodporúča.

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 dospelých vo veku 0 až 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Synjardy sa má užívať dvakrát denne s jedlom na zníženie gastrointestinálnych nežiaducich účinkov súvisiacich s metformínom. 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.

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.

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).
- Diabetická prekóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy, ktoré môžu meniť funkciu obličiek, ako je napr.: dehydratácia, závažná infekcia, šok.
- 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.
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Synjardy sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu.

Diabetická ketoacidóza

Pri klinickom skúšaní a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane empagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich 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 zvážiť 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. V oboch prípadoch je možné liečbu empagliflozínom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby empagliflozínom sa majú zvážiť 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-buniek (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 spúšťač faktor DKA.

Bezpečnosť a účinnosť empagliflozínu u pacientov s diabetom typu 1 sa nestanovili a empagliflozín sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom typu 1. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom typu 1 liečených inhibítormi SGLT2.

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 opatrnosťou. 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 dýchaním, 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 ošetrovanie. 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.

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, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

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).

Poškodenie pečene

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

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, laboratórne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. Kým nedôjde k náprave straty tekutín, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby liekom Synjardy.

Infekcie močových ciest

V súhrnných placebom kontrolovaných dvojito zaslepených skúšaníach v trvaní 18 až 24 týždňov celková frekvencia výskytu infekcie močových ciest, ktorá sa hlásila ako nežiaduca udalosť, bola u pacientov liečených 10 mg empagliflozínu k základnej liečbe metformínom vyššia v porovnaní s pacientmi liečenými placebom alebo 25 mg empagliflozínu k základnej liečbe metformínom (pozri časť 4.8). Komplikovaná infekcia močových ciest (vrátane závažných infekcií močových ciest, pyelonefritídy alebo urosepsy) sa vyskytla v podobnej frekvencii u pacientov liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom. U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest sa má však zvážiť dočasné vysadenie empagliflozínu.

Amputácie dolných končatín

Počas prebiehajúcich 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.

Zvýšený hematokrit

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

Staršie osoby

Účinok empagliflozínu na vylučovanie glukózy močom súvisí s osmotickou diurézou, ktorá môže ovplyvniť stav hydratácie. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa môže vyskytovať zvýšené riziko deplécie objemu. Je preto potrebná zvýšená opatrnosť pri príjme 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).

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 štúdií 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 štúdií.

Laboratórne vyhodnotenia moču

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

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

Keďže Synjardy obsahuje empagliflozín, môže prispieť k diuretickému účinku tiazidu a kľúčkových diuretik 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.

Účinnok indukcie UGT na empagliflozín sa neskúmal. Má sa predísť súbežnému podávaniu so známymi induktormi enzýmov UGT z dôvodu možného rizika poklesu účinnosti.

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

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 izoform 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 spôsoboval interakcie s liekmi, 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.

Katiónové lieky

Katiónové liečivá, ktoré sa eliminujú tubulárnou sekréciou v obličkách (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom súperením o tubulárne transportné systémy v obličkách.

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 diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. 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 Oplynenie 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

Do klinických štúdií na vyhodnotenie bezpečnosti empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu bolo zaradených celkovo 12 245 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, z ktorých 8 199 pacientov bolo liečených empagliflozínom vo forme prídavnej liečby k metformínu podávanému samostatne alebo ako prídavok k sulfonylmočovine, pioglitazónu alebo inzulínu.

Placebom kontrolované dvojito zaslepené štúdie 18- až 24-týždňovej expozície zahŕňali 3456 pacientov, z ktorých 1271 bolo liečených 10 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu a 1259 bolo liečených 25 mg empagliflozínu vo forme prídavnej liečby k metformínu. Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti v klinických štúdiách pri kombinácii s inzulínom a/alebo sulfonylmočovinou boli hypoglykémia, infekcie močových ciest, infekcie genitálneho traktu a zvýšená miera močenia (pozri popis vybraných vedľajších účinkov). 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: Nežiaduce reakcie hlásené v štúdiách kontrolovaných placebom

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 ^{1,2} Infekcia močových ciest ^{1,2}			
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypoglykémia (pri užívaní so sulfonylmočovinou alebo inzulínom) ¹	Smäd ²		Diabetická ketoacidóza ^{a, b}	Laktátová acidóza ³ Nedostatok vitamínu B12 ^{3,4}
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy chuti ³			
<i>Poruchy ciev</i>			Deplécia objemu ^{1,2}		
<i>Poruchy gastro-intestinálneho traktu</i>	Gastrointestinálne príznaky ^{3,5}				
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					Abnormality vyšetrení funkcie pečene ³ Hepatitída ³
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus (generalizovaný) ^{2,3}			Erytém ³ Urtikária ³
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Zvýšená miera močenia ^{1,2}	Dysúria ²		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hladina lipidov v sére ^{2,c}	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie ¹ Zvýšený hematokrit ^{2,d}		

¹ Ďalšie informácie nájdete v podčastiach nižšie.

² Identifikované nežiaduce reakcie empagliflozínu v monoterapii.

³ Identifikované nežiaduce reakcie metformínu v monoterapii.

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

⁵ 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 odznejú spontánne.

^a vyplýva zo skúseností po uvedení lieku na trh

^b pozri časť 4.4

^c 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.

^d 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.

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.

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.

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 β (Homeostasis Model Assessment- β , HOMA- β). Navyše vylučovanie glukózy močom spúšťa úbytok kalórií spojený s úbytkom telesného tuku a znížením telesnej hmotnosti. Glukozúria pozorovaná pri empagliflozine je spojená s miernou diurézou, ktorá môže prispievať k pretrvávajúcemu a stredne závažnému zníženiu krvného tlaku. Glukozúria, nátriuréza a osmotická diuréza pozorované pri empagliflozine 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 266 alebo 264 pacientov bolo 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

Prídavná liečba k liečbe metformínom^a			
	Placebo	empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,94	7,86
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	79,73	81,59	82,21
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
STK (mmHg)²			
Východisková hodnota (priemer)	128,6	129,6	130,0
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Rozdiel oproti placebo ¹ (95 % IS)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Prídavná liečba k liečbe metformínom a sulfonylmočovinou^a			
	Placebo	empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,15	8,07	8,10
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Rozdiel oproti placebo ¹ (97,5 % IS)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota (priemer)	76,23	77,08	77,50
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Rozdiel oproti placebo ¹		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)

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

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

^b Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (FAS, LOCF)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

³ 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 významné 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^a

	Empagliflozín 10 mg ^b			Empagliflozín 25 mg ^b			Metformín ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Východisková hodnota (priemer)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Zmena z východiskovej hodnoty ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Porovnanie s empa. (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Porovnanie s met. (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformín, empa = empagliflozín

¹ priemer prispôbený podľa východiskovej hodnoty

^a Boli vykonané analýzy na celom analyzovanom súbore (FAS) pomocou prístupu pozorovaných prípadov (OC)

^b Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne pri podávaní spolu s metformínom

^c Podávané v dvoch rovnako rozdelených dávkach denne

*p ≤ 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

Prídavná liečba k liečbe metformínom a linagliptínom 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozín⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Východisková hodnota (priemer)	7,96	7,97	7,97
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	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
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA1c < 7 % s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Telesná hmotnosť (kg)³			
Východisková hodnota (priemer)	82,3	88,4	84,4
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-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
STK (mmHg)⁴			
Východisková hodnota (priemer)	130,1	130,4	131,0
Zmena od východiskovej hodnoty ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Rozdiel oproti placebo (95 % CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

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

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Pacienti randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo dostávali placebo a linagliptín 5 mg so základnou liečbou metformínom

⁶ 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^a

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

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

^b Až do 4 mg glimepiridu

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

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

^a Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (FAS, LOCF)

^b Analýza podskupiny u pacientov užívajúcich základnú liečbu metformínom (PPS-Completers, LOCF)

¹ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty

² Nie je hodnotené z hľadiska štatistickej významnosti ako súčasť sekvenčného potvrdzujúceho testovania

³ 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^a

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

^a 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

¹ 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 poskytl obidve dávky empagliflozínu a 5 mg linagliptínu štatisticky významné zníženia FPG a krvného tlaku. Obe dávky poskytl 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 zníženíach 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 m², 17,8 % 45-60 ml/min/1,73 m² a 7,7 % 30-45 ml/min/1,73 m².

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 znižovaní 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).

Účinnosť prevencie kardiovaskulárneho úmrtia nebola preukázateľne stanovená u pacientov užívajúcich inhibitory 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^a

	Placebo	Empagliflozín ^b
N	2 333	4 687
Čas do prvého výskytu KV úmrtia, nefatálneho IM alebo nefatálnej mŕtvice N (%)	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
KV úmrtie N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-hodnota		<0,0001
Nefatálny IM N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-hodnota		0,2189
Nefatálna mŕtvice N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-hodnota		0,1638
Celková úmrtnosť N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-hodnota		<0,0001
Nekardiovaskulárna úmrtnosť N (%)	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

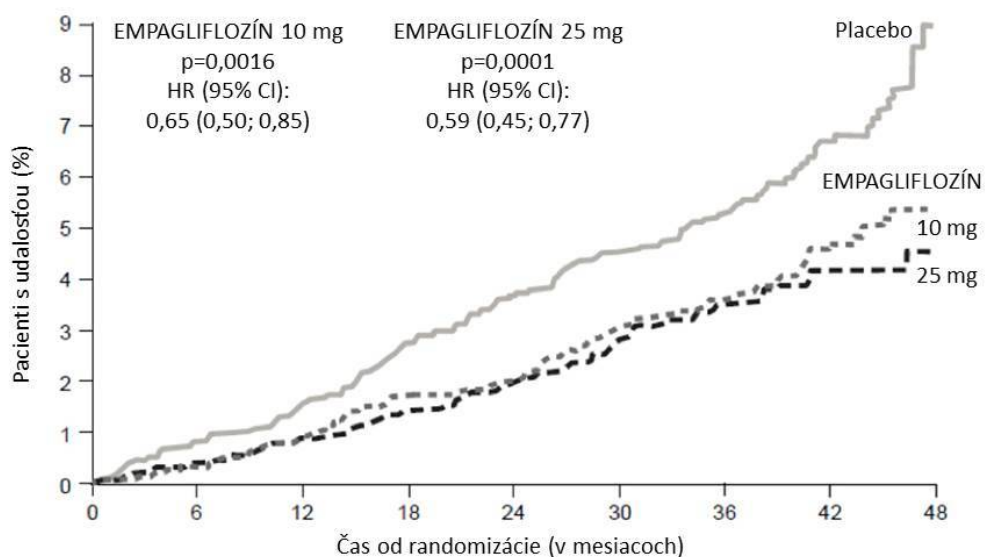
^a Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

^b 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									
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

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 štúdii 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 štúdii empagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nekontrolovaným krvným tlakom^a

	Placebo	empagliflozín	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) v 12. týždni¹			
Východisková hodnota (priemer)	7,90	7,87	7,92
Zmena od východiskovej hodnoty ²	0,03	-0,59	-0,62
Rozdiel oproti placebu ¹ (95 % IS) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24-hodinový STK v 12. týždni³			
Východisková hodnota (priemer)	131,72	131,34	131,18
Zmena od východiskovej hodnoty ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Rozdiel oproti placebu ⁴ (95 % IS)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24-hodinový DTK v 12. týždni³			
Východisková hodnota (priemer)	75,16	75,13	74,64
Zmena od východiskovej hodnoty ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Rozdiel oproti placebu ⁵ (95 % IS)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Celý analyzovaný súbor (FAS)

¹ LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom

² Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

³ LOCF, hodnoty cenzurované po užívaní záchranej liečby antidiabetikom alebo po zmene záchranej liečby antihypertenzívom

⁴ Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty SKT, východiskovej hodnoty HbA1c, východiskovej hodnoty eGFR, geografického regiónu a počtu antihypertenzív

⁵ 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 akejkolvek 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, ($p = 0,01$).

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Synjardy vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití u detí a dospievajúcich, 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 opísala 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 a C_{max} bola 259 nmol/l a pri 25 mg empagliflozínu bola AUC v rovnovážnom stave 4 740 nmol.h 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 % v 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/m², o 10,4 % u pacientov s BMI 35 kg/m² a o 17,3 % u pacientov s BMI 45 kg/m² v porovnaní s jedincami s indexom telesnej hmotnosti 25 kg/m².

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/m² v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu s indexom telesnej hmoty 25 kg/m².

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

Štúdie opisujúce farmakokinetiku empagliflozínu u pediatrických pacientov sa ešte nevykonali.

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 (Vd) 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 spôsobil 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

kukuričný 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. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (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

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 ZODPOVEDNÝ 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 ZODPOVEDNÝ 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 Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grécko

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

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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 POMOCNÝCH 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 vnútorné 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 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/002 14 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/004 56 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/005 60 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/037 90 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/006 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

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 vnútorné 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 REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Synjardy 5 mg/850 mg

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 pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 90 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné 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 REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

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 POMOCNÝCH 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 vnútorné 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/1/15/1003/010 10 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/011 14 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/012 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/013 56 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/014 60 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/038 90 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/015 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

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 vnútorné 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 REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Synjardy 5 mg/1000 mg

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 pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 90 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné 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 VHDNÉ

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

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 POMOCNÝCH 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 vnútorné 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/1/15/1003/019 10 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/020 14 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/021 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/022 56 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/023 60 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/039 90 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/024 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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:

**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 REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

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 vnútorné 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 REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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 pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 90 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné 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 x 60 x 1) filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

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 POMOCNÝCH 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 vnútorné 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/1/15/1003/028 10 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/029 14 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/030 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/031 56 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/032 60 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/040 90 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/033 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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 REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

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 vnútorné 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 x 60 x 1) filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

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 pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 90 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné 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 x 60 x 1) filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) filmom obalených tabliet
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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:

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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

Synjardy je liek na cukrovku, ktorý obsahuje dve liečivá nazývané empagliflozín a metformín.

- Empagliflozín účinkuje tak, že v obličkách blokuje bielkovinu, ktorá sa nazýva kotransportér pre sodík a glukózu 2 (SGLT2). SGLT2 bráni strate glukózy (krvného cukru) močom vstrebávaním glukózy späť do krvného obehu pri filtrovaní krvi obličkami. Blokovaním tejto bielkoviny liek spôsobuje, že sa cukor v krvi, sodík (soľ) a voda odstránia prostredníctvom moču. Znižujú sa tak hladiny cukru v krvi, ktoré sú príliš vysoké v dôsledku cukrovky 2. typu, ktorou trpíte.
- Metformín účinkuje iným spôsobom, ktorým znižuje hladiny cukru v krvi; a to predovšetkým tak, že potláča tvorbu glukózy v pečeni.

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.

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.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Synjardy

Neužívajte Synjardy:

- ak ste alergický na empagliflozín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek;
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (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 diabeticnú prekómu;
- 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 nadmerné množstvo alkoholu, buď každý deň alebo len z času na čas (pozri časť „Synjardy a alkohol“).

Upozornenia a opatrenia

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

- ohľadne pokynov, čo môžete urobiť, aby ste zabránili dehydratácii;
- ak máte „cukrovku 1. typu“ - tento typ cukrovky sa zvyčajne objavuje v mladosti a vaše telo nevytvára inzulín;
- 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“ - 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 kôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak máte 75 rokov alebo viac, zvýšené vylučovanie moču môže u vás ovplyvniť rovnováhu tekutín v tele, pretože liek môže u vás ovplyvniť rovnováhu tekutín vo vašom tele a zvýšiť u vás riziko dehydratácie. Možné prejavy sú uvedené v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“ dehydratácia;
- ak máte 85 rokov alebo viac, pretože nesmiete začať užívať Synjardy;

- ak máte závažnú infekciu obličiek alebo močových ciest s horúčkou. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Synjardy prestali užívať dovtedy, kým sa stav neupraví.

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.

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.

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 vyšetrili 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 „Možné vedľajšie účinky“.
- 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).
- cimetidín, liečivo používané na liečbu žalúdočných problémov.
- 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“).

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 ničím 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.

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.

Diéta a cvičenie môžu vášmu telu pomôcť 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 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 neprejavujú u každého.

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

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 „Upozornenia a opatrenia“). 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, Upozornenia a opatrenia):

- 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,
- pocitovanie 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,
- zmeny vnímania chuti,
- smäd,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zmeny hladín tuku v krvi (cholesterol).

Menej časté

- napätie alebo bolesť pri vyprázdňovaní močového mechúra,
- krvné vyšetrenia môžu preukázať zmeny súvisiace s funkciou obličiek (kreatinín alebo močovina),
- krvné vyšetrenia môžu preukázať nárast počtu červených krviniek v krvi (hematokrit).

Veľmi zriedkavé

- znížené hladiny vitamínu B12 v krvi,
- abnormality vo vyšetreniach funkcie pečene, zápal pečene (hepatitída),
- začervenanie kože (erytém) alebo svrbiaca vyrážka (žihľavka).

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 Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, 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
Lietuva
Tel.: +370 37 473 922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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>.

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sa používajú spolu s diétou a cvičením u pacientov s cukrovkou typu 2 buď v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liekmi proti cukrovke.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre kanagliflozín informoval v marci 2016 agentúru EMA o približne 2-násobnom zvýšení amputácií dolnej končatiny u pacientov liečených kanagliflozínom v porovnaní s placebom v prebiehajúcej štúdii CANVAS skúmajúcej kardiovaskulárne udalosti, sponzorovanej držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho sa na základe analýzy prebiehajúcej renálnej štúdie CANVAS-R s podobnou populáciou ako v štúdii CANVAS preukázala numerická nerovnováha, pokiaľ ide o udalosti amputácie.

Čo sa týka informácií, ktoré prijala agentúra EMA, Nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (IDMC) pre štúdie CANVAS a CANVAS-R, ktorý má prístup ku všetkým nezaslepeným kardiovaskulárnym výsledkom a údajom o bezpečnosti odporučil, aby štúdia pokračovala, zaviedli sa opatrenia na minimalizovanie tohto potenciálneho rizika a účastníci boli primerane informovaní o tomto riziku.

Európska komisia (EK) začala 15. apríla 2016 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC bol požiadaný, aby posúdil vplyv pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich kanagliflozín s cieľom stanoviť, či ide o účinok typický pre triedu liekov. Takisto bol požiadaný, aby do 31. marca 2017 vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či sú potrebné predbežné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania týchto liekov.

Dňa 2. mája 2016 bola distribuovaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov, že v klinickom skúšaní s kanagliflozínom sa pozoroval dvojnásobne vyšší výskyt amputácie dolnej končatiny (najmä palca). Bola tiež zdôraznená potreba informovať pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. V tomto oznámení boli tiež zdravotnícki pracovníci požiadaní, aby zvážili prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii.

Výbor PRAC tiež usúdil, že účinok typický pre triedu liekov sa nemôže vylúčiť, keďže všetky inhibítory SGLT2 majú rovnaký mechanizmus účinku a vzhľadom na to, že potenciálny mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku amputácie nie je známy a základná príčina špecifická len pre lieky obsahujúce kanagliflozín sa v súčasnosti nemôže identifikovať. Preto Európska komisia požiadala 6. júla 2016 o rozšírenie súčasného postupu tak, aby zahŕňal všetky povolené lieky z triedy inhibítorov SGLT2.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje a dospel k názoru, že pribúdajúce údaje o amputácii v skúšaní CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú zvýšené riziko amputácie súvisiace s kanagliflozínom. Je nepravdepodobné, že rozdiel v riziku amputácie pozorovaný v súvislosti s kanagliflozínom v porovnaní s placebom je náhodné zistenie. Výbor PRAC tiež usúdil, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov boli určité nedostatky.

Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy. Všetci členovia tejto triedy majú rovnaký spôsob účinku a základný mechanizmus, špecifický pre kanagliflozín, nie je potvrdený. Preto ešte stále nebol objasnený mechanizmus účinku, na základe ktorého by sa dali identifikovať rizikovní pacienti.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené riziko amputácie je doteraz zjavné len v prípade kanagliflozínu, ale jedna rozsiahla štúdia s kanagliflozínom skúmajúca kardiovaskulárne výsledky (DECLARE) stále prebieha a udalosti amputácie neboli systematicky zachytené v dokončenej rozsiahlej štúdii s empagliflozínom skúmajúcej kardiovaskulárne výsledky (EMPA-REG). Preto v súčasnosti nemožno stanoviť, či zvýšené riziko amputácie je alebo nie je účinok typický pre triedu liekov.

Vzhľadom na všetky predložené údaje a vzhľadom na uvedené skutočnosti preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre uvedené lieky ostáva pozitívny, ale usúdil, že sú potrebné zmeny v informácii o lieku pre všetky povolené inhibítory SGLT2, pričom sa majú pridať informácie týkajúce sa rizika amputácie dolnej končatiny, ako aj ďalšie farmakovigilančné činnosti, ktoré sa majú odzrkadliť v RMP. Dokončenie štúdií CANVAS a CANVAS-R sa plánuje v roku 2017 a dokončenie štúdií CREDENCE a DECLARE sa plánuje v roku 2020. Finálna analýza týchto štúdií po odslepení poskytne ďalšie informácie o pomere prínosu a rizika inhibítorov SGLT2, najmä o riziku amputácie dolnej končatiny.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre lieky uvedené v prílohe A,
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom amputácie dolnej končatiny u pacientov liečených inhibítormi sodík-glukózoového kotransportéra 2 (SGLT2) na ochorenie diabetes mellitus typu 2,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o amputácii v skúšaniach CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú, že liečba kanagliflozínom môže prispieť k zvýšenému riziku amputácie dolnej končatiny, hlavne palca,
- výbor PRAC dospel tiež k názoru, že mechanizmus účinku umožňujúci pochopiť, ktorým pacientom hrozí riziko, stále nie je jasný,
- Výbor PRAC dospel k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy,
- Výbor PRAC poznamenal, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov o týchto udalostiach boli určité nedostatky,
- výbor PRAC preto usúdil, že riziko môže predstavovať možný účinok typický pre triedu liekov,
- keďže okrem všeobecných rizikových faktorov pre amputáciu, ktoré potenciálne prispievajú k týmto udalostiam, nemohli byť identifikované konkrétne rizikové faktory, výbor PRAC odporučil, aby pacienti boli informovaní o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a udržiavaní primeranej hydratácie v rámci všeobecného odporúčania na prevenciu amputácie,
- výbor PRAC preto dospel k názoru, že riziko amputácie dolnej končatiny má byť uvedené v informácii o lieku pre všetky lieky uvedené v prílohe A s upozornením, ktoré zdravotníckemu pracovníkovi a pacientom zdôrazňuje dôležitosť bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. Upozornenie týkajúce sa kanagliflozínu tiež zahŕňa informáciu, že u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii, možno zvážiť prerušenie liečby. V informáciách o

lieku pre kanagliflozín sa tiež uvádza amputácia dolnej končatiny (hlavne palca) ako nežiaduci účinok,

- výbor PRAC tiež usúdil, že je potrebné získať ďalšie informácie o udalostiach amputácie prostredníctvom príslušných formulárov prípadových hlásení (CRF) pre klinické skúšania, dotazníkov týkajúcich sa sledovania pre prípady po uvedení na trh, použitia spoločného zoznamu preferovaných výrazov (PT) podľa databázy MedDRA pre udalosti predchádzajúce amputácii a príslušných meta-analýz rozsiahlych štúdií vrátane štúdií skúmajúcich kardiovaskulárne výsledky. Preto sa majú aktualizovať všetky plány RMP prostredníctvom predloženia žiadosti o príslušnú zmenu najneskôr jeden mesiac po vydaní rozhodnutia Európskej komisie.

Preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce inhibítor SGLT2 identifikované v prílohe A ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších farmakovigilančných činnosti, ktoré sa majú odzrkadľovať v pláne RMP.

Výbor PRAC preto odporučil, že je potrebná zmena podmienok vydania povolenia na uvedenie na trh pre uvedené lieky z prílohy A, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.