

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rumenkasto bela, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako "S5" in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na eni strani ter oznako "850" na drugi strani (dolžina tablete: 19,2 mm, širina tablete: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Rjavkasto rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako "S5" in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na eni strani ter oznako "1000" na drugi strani (dolžina tablete: 21,1 mm, širina tablete: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rožnato bela, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako "S12" in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na eni strani ter oznako "850" na drugi strani (dolžina tablete: 19,2 mm, širina tablete: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Temno rjavkasto vijoličasta, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako "S12" in logotipom podjetja Boehringer Ingelheim na eni strani ter oznako "1000" na drugi strani (dolžina tablete: 21,1 mm, širina tablete: 9,7 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Synjardy je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dopolnilo k dieti in telesni aktivnosti:

- pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga še prenašajo v monoterapiji;
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih, ki niso zadostno urejeni z metforminom in temi zdravili;
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo empagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Za rezultate študij glede kombiniranega zdravljenja, učinka na urejenost glikemije in srčno-žilne dogodke ter proučevano populacijo glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR \geq 90 ml/min)

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi vsakemu bolniku na podlagi obstoječega režima zdravljenja, učinkovitosti in prenašanja. Uporabljati je potrebno priporočeni dnevni odmerek empagliflozina po 10 mg ali 25 mg, ne da bi pri tem preseгли največji priporočeni dnevni odmerek metformina.

Pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo pri jemanju metformina (v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Synjardy pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo pri jemanju metformina v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni je 5 mg empagliflozina dvakrat dnevno (dnevni odmerek je 10 mg) s podobnim odmerkom metformina, kot so ga že jemali. Pri bolnikih, ki prenašajo skupni dnevni odmerek empagliflozina 10 mg in ki potrebujejo boljše urejenost glikemije, se lahko skupni dnevni odmerek empagliflozina poveča na 25 mg.

Če se zdravilo Synjardy uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali insulinom, bo morda treba zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Za bolnike, ki so jemali empagliflozin in metformin v ločenih tabletah

Bolniki, ki so do zamenjave z zdravilom Synjardy jemali empagliflozin (skupni dnevni odmerek 10 mg ali 25 mg) in metformin v ločenih tabletah, se morajo zdraviti z enakima dnevnima odmerkoma empagliflozina in metformina, kot so ju jemali doslej, ali z najbližjim terapevtsko ustreznim odmerkom metformina.

Zaradi potrebe po različnih odmerkih metformina je zdravilo Synjardy na voljo v jakostih 5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida, 5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida, 12,5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida ter 12,5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ni potrebno prilagajati odmerka. GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Synjardy, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

Preglednica 1: Odmerjanje za bolnike z ledvično okvaro

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Največji dnevni odmerek je 25 mg.
45 do 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Empagliflozina se ne sme uvesti. Odmerek je treba prilagoditi ali vzdrževati v največjem dnevnem odmerku 10 mg.
30 do 44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Empagliflozina se ne priporoča.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Empagliflozina se ne priporoča.

Jetrna okvara

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši

Zaradi mehanizma delovanja bo zmanjšano delovanje ledvic povzročilo zmanjšano glikemično učinkovitost empagliflozina. Ker se metformin izloča skozi ledvice in ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba zdravilo Synjardy pri tej skupini bolnikov uporabljati previdno. Za preprečevanje z metforminom povezane laktacidoze je zlasti pri starejših bolnikih treba spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih, starih 75 let in več, je treba upoštevati večje tveganje za zmanjšanje volumna (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zaradi omejenih terapevtskih izkušenj z empagliflozinom pri bolnikih, starih 85 let in več, se uvedbe zdravljenja s tem zdravilom ne priporoča pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Synjardy pri otrocih in mladostnikih od rojstva do 18. leta starosti še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Synjardy je treba jemati dvakrat dnevno med jedjo, da bi zmanjšali z metforminom povezane neželene učinke na prebavila. Vsi bolniki morajo nadaljevati dieto z ustrezno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov preko dneva. Bolniki s preveliko telesno maso morajo nadaljevati dieto z zmanjšano energijsko vrednostjo.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Vendar hkrati ne sme vzeti dvojnega odmerka. V tem primeru mora pozabljeni odmerek izpustiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza).
- Diabetična predkoma.
- Huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja, ki bi lahko spremenila delovanje ledvic, kot so: dehidracija, huda okužba, šok.
- Bolezni, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo (predvsem akutne bolezni ali poslabšanje kroničnih bolezni), kot so: dekompenzirano srčno popuščanje, odpoved dihal, nedavni miokardni infarkt, šok.

- Jetrna okvara, akutna zastropitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Synjardy ne smejo uporabljati bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1.

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, vključno z empagliflozinom, poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenjsko ogrožujočimi. V številnih primerih je bila klinična slika atipična, s samo zmerno zvišanimi vrednostmi glukoze v krvi, ki so bile pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je pri večjih odmerkih empagliflozina verjetnost za pojav DKA povečana.

Na možnost diabetične ketoacidoze je treba pomisliti, če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so slabost, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, oteženo dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost. Ob pojavu teh simptomov je potrebno nemudoma preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na raven glukoze v krvi.

Pri bolnikih s sumom ali diagnozo DKA je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z empagliflozinom.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni. V obeh primerih je mogoče zdravljenje z empagliflozinom nadaljevati, ko se stanje bolnika stabilizira.

Pred uvedbo empagliflozina je treba oceniti dejavnike v bolnikovi anamnezi, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki z morebitnim povečanim tveganjem za pojav DKA so tisti z nizko funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in nizko vrednostjo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo v omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanem odmerku insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali zlorabe alkohola. Zaviralce SGLT2 je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila diabetična ketoacidoza, ponovna uvedba zaviralca SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost empagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili dokazani, zato empagliflozina ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Omejeni podatki iz kliničnih preizkušanj nakazujejo, da se DKA pojavlja pogosto, če bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 zdravimo z zaviralci SGLT2.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Synjardy je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Delovanje srca

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem obstaja večje tveganje za hipoksijo in ledvično okvaro. Pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem se zdravilo Synjardy lahko uporablja ob rednem spremljanju delovanja srca in ledvic. Pri bolnikih z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem je zdravilo Synjardy kontraindicirano, ker vsebuje metformin (glejte poglavje 4.3)

Poškodba jeter

V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom so poročali o primerih poškodb jeter. Vzročnega razmerja med empagliflozom in poškodbami jeter niso ugotovili.

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Tveganje za zmanjšanje volumna

Na podlagi načina delovanja zaviralcev SGLT2 lahko osmotska diureza, ki spremlja terapevtsko glukozurijo, povzroči zmerno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1). Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, pri katerih lahko znižanje krvnega tlaka, ki ga povzroči empagliflozin, predstavlja tveganje, kot so bolniki z znano boleznijo srca in ožilja, bolniki s hipotenzijo v anamnezi, ki se zdravijo z antihipertenzivi; ali bolniki, stari 75 let ali več.

V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine (npr. bolezen prebavil), se pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Synjardy, priporoča skrbno spremljanje stanja volumna (npr. zdravniški pregledi, merjenje krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s hematokritom) in elektrolitov. Presoditi je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Synjardy do ponovne vzpostavitve tekočinskega ravnovesja.

Okužbe sečil

V združenih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah, ki so trajale 18 do 24 tednov, je bila skupna pogostnost okužb sečil, o kateri so poročali kot o neželenem učinku, večja pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom 10 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ali empagliflozin 25 mg, pri čemer sta obe skupini zdravila prejeli skupaj z metforminom (glejte poglavje 4.8). Zapletene okužbe sečil (vključno z resnimi okužbami sečil, pielonefritisom ali urosepsom) so se pri

bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, pojavile s podobno pogostostjo kot pri placebo. Vendar pa je treba pri bolnikih z zapleteno okužbo sečil razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja.

Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, ki še potekajo, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jih podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

Zvišan hematokrit

Pri zdravljenju z empagliflozinom so opazili zvišanje hematokrita (glejte poglavje 4.8).

Starejši

Učinek empagliflozina na izločanje glukoze v seču je povezan z osmotsko diurezo, kar lahko vpliva na stanje hidracije. Pri bolnikih, starih 75 let in več, obstaja povečano tveganje za zmanjšanje volumna. Zato je treba pri teh bolnikih posebno pozornost nameniti vnosu tekočin v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. diuretiki, zaviralci ACE). Terapevtske izkušnje pri bolnikih, starih 85 let in več, so omejene. Uvedba zdravljenja se pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Izkušnje z razredom I-II po funkcijski razvrstitvi Newyorškega združenja za srce (NYHA, *New York Heart Association*) so omejene, izkušenj iz kliničnih študij z empagliflozinom z razredom III-IV po NYHA pa ni. V študiji EMPA-REG OUTCOME so pri 10,1 % bolnikih poročali o srčnem popuščanju v izhodišču študije. Znižanje srčno-žilne umrljivosti pri teh bolnikih je bilo skladno s celotno raziskovano populacijo.

Laboratorijske preiskave urina

Zaradi mehanizma delovanja bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Synjardy, pozitivni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Večkratno sočasno dajanje empagliflozina in metformina pri zdravih preizkušancih ni pomembno spremenilo njune farmakokinetike.

Študij medsebojnega delovanja za zdravilo Synjardy niso izvedli. Spodnje trditve temeljijo na informacijah, ki so na voljo za posamezni zdravilni učinkovini.

Empagliflozin

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Zdravilo Synjardy vsebuje empagliflozin, ki lahko okrepi diuretični učinek tiazida in diuretikov Henlejeve zanke ter poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Insulin in sekretagogi insulina

Insulin in sekretagogi insulina, kot so sulfonilsečnine, lahko povečajo tveganje za hipoglikemijo. Da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo, bo morda potreben manjši odmerek insulina ali sekretagoga insulina, če se uporablja v kombinaciji z empagliflozinom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na empagliflozin

Podatki *in vitro* kažejo, da je glavna presnovna pot empagliflozina pri ljudeh glukuronidacija z uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazami UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 in UGT2B7. Empagliflozin je

substrat humanih privzemnih prenašalcev OAT3, OATP1B1 in OATP1B3, ne pa tudi OAT1 in OCT2. Empagliflozin je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Pri sočasnem dajanju empagliflozina in probenecida, zaviralca encima UGT in prenašalca organskih anionov 3 (OAT3), se je največja koncentracija empagliflozina v plazmi (C_{\max}) povečala za 26 %, področje pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC, *area under the concentration-time curve*) pa za 53 %. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Učinka indukcije UGT na empagliflozin niso preučili. Sočasni uporabi z znanimi induktorji encimov UGT se je treba izogniti zaradi možnega tveganja za zmanjšano učinkovitost.

Študija medsebojnega delovanja z gemfibrozilom, ki je *in vitro* zaviralec OAT3 in prenašalcev OATP1B1/1B3, je pokazala, da se je po sočasni uporabi C_{\max} empagliflozina povečal za 15 %, AUC pa za 59 %. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Zaviranje prenašalcev OATP1B1/1B3 zaradi sočasne uporabe rifampicina je povzročilo 75 % povečanje C_{\max} in 35 % povečanje AUC empagliflozina. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Izpostavljenost empagliflozinu je bila pri sočasnem dajanju verapamila, zaviralca P-gp, podobna kot brez njega, kar kaže, da zaviranje P-gp nima klinično pomembnega učinka na empagliflozin.

Študije medsebojnega delovanja kažejo, da sočasna uporaba metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamila, ramiprila, simvastatina, torasemida in hidroklorotiazida ni vplivala na farmakokinetiko empagliflozina.

Učinki empagliflozina na druga zdravila

Na podlagi študij *in vitro* empagliflozin ne zavira, deaktivira ali inducira izooblik CYP450. Empagliflozin ne zavira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ali UGT2B7. Zato medsebojno delovanje, pri katerem sodelujejo glavne izooblike CYP450 in UGT, med empagliflozinom in sočasno uporabljenimi substrati teh encimov ni verjetno.

Empagliflozin v terapevtskih odmerkih ne zavira P-gp. Na podlagi študij *in vitro* ni verjetno, da bi empagliflozin povzročil medsebojno delovanje z zdravili, ki so substrati P-gp. Sočasno dajanje digoksina, substrata P-gp, z empagliflozinom je povzročilo 6-odstotno povečanje AUC in 14-odstotno povečanje C_{\max} digoksina. Opisane spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Empagliflozin *in vitro* ne zavira humanih privzemnih prenašalcev, kot so OAT3, OATP1B1 in OATP1B3 v klinično pomembnih plazemskih koncentracijah, zato medsebojno delovanje zdravila s substrati teh privzemnih prenašalcev ni verjetno.

Študije medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih kažejo, da empagliflozin nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretikov in peroralnih kontraceptivov.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Kationska zdravila

Kationske snovi, ki se izločajo s tubularno sekrecijo (npr. cimetidin), lahko zaradi tekmovanja za skupne ledvične tubulne prenašalne mehanizme medsebojno delujejo z metforminom.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Glukokortikoidi (pri sistemski in lokalni uporabi), agonisti beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično delovanje. Bolnika je treba s tem seznaniti in zlasti na začetku zdravljenja s temi zdravili pogosteje spremljati raven glukoze v krvi. Po potrebi je treba med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob njegovi ukinitvi odmerek antihiperglikemičnega zdravila prilagoditi.

Insulin in sekretagogi insulina

Insulin in sekretagogi insulina, kot so sulfonilsečnine, lahko povečajo tveganje za hipoglikemijo. Zato bo za zmanjšanje tveganja hipoglikemije morda potreben manjši odmerek insulina ali sekretagoga insulina, če se uporablja v kombinaciji z metforminom (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tega zdravila ali empagliflozina pri nosečnicah ni. Študije na živalih kažejo, da empagliflozin v pozni dobi gestacije v zelo omejenem obsegu prehaja skozi placento, vendar ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na zgodnji razvoj zarodka. Vendar pa študije na živalih kažejo neželene učinke na postnatalni razvoj. Manjše število podatkov kaže, da uporaba metformina pri nosečnicah ni povezana s povečano nevarnostjo kongenitalnih malformacij. Študije na živalih so pri sočasnem dajanju empagliflozina in metformina ali metformina v monoterapiji pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, vendar samo pri večjih odmerkih metformina (glejte poglavje 5.3).

Če bolnica načrtuje nosečnost in med nosečnostjo, se priporoča, da se zdravljenje sladkorne bolezni s tem zdravilom prekine, za vzdrževanje ravni glukoze v krvi čim bližje normalnim vrednostim, pa se uporabi insulin, da bi zmanjšali nevarnost okvar ploda zaradi nenormalnih ravni glukoze v krvi.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojencih/dojenčkih zdravljenih žensk ni bilo ugotovljenih učinkov. Podatkov o izločanju empagliflozina v mleko pri ljudeh ni. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje empagliflozina in metformina v mleko. Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti.

Tega zdravila se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

S tem zdravilom ali empagliflozinom niso izvedli študij o učinku na plodnost pri človeku. Študije na živalih z empagliflozinom in metforminom ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Synjardy ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba svetovati, naj s preventivnimi ukrepi preprečijo hipoglikemijo med vožnjo in upravljanjem strojev, zlasti pri uporabi zdravila Synjardy v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali insulinom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične študije za ocenitev varnosti empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k metforminu je bilo vključenih skupaj 12.245 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, od katerih se je 8.199 zdravilo z empagliflozinom kot dodatnim zdravljenjem k metforminu bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s sulfonilsečnino, pioglitazonom ali insulinom.

V s placebom nadzorovana dvojno slepa preskušanja z 18- do 24-tedensko izpostavljenostjo je bilo vključenih 3.456 bolnikov, od katerih je 1.271 prejelo empagliflozin 10 mg in 1.259 empagliflozin 25 mg, obe skupini pa sta ga prejela kot dodatno zdravljenje k metforminu. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so bili hipoglikemija (pri kombinaciji z insulinom in/ali sulfonilsečnino), okužba sečil, okužba spolovil in pogostejše uriniranje (glejte opis izbranih neželenih učinkov). V kliničnih preskušanjih empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k metforminu v primerjavi z neželenimi učinki posameznih učinkovin niso ugotovili nobenih novih neželenih učinkov.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželjeni učinki, o katerih so poročali v s placebom nadzorovanih študijah

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil ^{1,2} okužbe sečil ^{1,2}			
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija (pri uporabi s sulfonilsečnino ali insulinom) ¹	žeja ²		diabetična ketoacidoza ^{a, b}	laktacidoza ³ pomanjkanje vitamina B12 ^{3,4}
<i>Bolezni živčevja</i>		motnje okušanja ³			
<i>Žilne bolezni</i>			zmanjšanje volumna ^{1,2}		
<i>Bolezni prebavil</i>	prebavni simptomi ^{3,5}				
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					nenormalni izvidi testov jetrnih funkcij ³ hepatitis ³
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus (generaliziran) ^{2,3}			eritem ³ urtikarija ³
<i>Bolezni sečil</i>		pogostejše uriniranje ^{1,2}	disurija ²		
<i>Preiskave</i>		zvišana raven lipidov v serumu ^{2,c}	zvišana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerulne filtracije ¹ zvišan hematokrit ^{2,d}		

¹ Za dodatne informacije glejte spodnja podpoglavja.

² Neželjeni učinki, o katerih so poročali pri empagliflozinu v monoterapiji.

³ Neželjeni učinki, o katerih so poročali pri metforminu v monoterapiji.

⁴ Dolgotrajno zdravljenje z metforminom so povezali z zmanjšano absorpcijo vitamina B12, kar lahko zelo redko pripelje do klinično pomembnega pomanjkanja tega vitamina (npr. megaloblastne anemije).

⁵ Prebavni simptomi, kot so slabost, bruhanje, driska, trebušne bolečine in zmanjšan tek, se najpogosteje pojavljajo na začetku zdravljenja ter večinoma spontano minejo.

^a Izhaja iz izkušenj v obdobju trženja

^b Glejte poglavje 4.4

^c Povprečno zvišanje vrednosti od izhodiščne za zdravljenje z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg v primerjavi s placebom je bilo 5,0 % oz. 5,2 % v primerjavi z 3,7 % za skupni holesterol; 4,6 % oz. 2,7 % v primerjavi z -0,5 % za HDL holesterol; 9,1 % oz. 8,7 % v primerjavi z 7,8 % za LDL holesterol; 5,4 % oz. 10,8 % v primerjavi z 12,1 % za trigliceride.

^d Povprečno zvišanje hematokrita od izhodiščne vrednosti je bilo 3,6 % ali 4,0 % za zdravljenje z empagliflozinom 10 mg oz. 25 mg v primerjavi z 0 % za placebo. Po 30-dnevnem obdobju spremljanja po prenehanju zdravljenja so se v študiji EMPA-REG Outcome vrednosti hematokrita približale izhodiščnim.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

Pogostnost hipoglikemije je bila odvisna od sočasno uporabljenih zdravil v zadevnih študijah in je bila podobna za empagliflozin in placebo kot dodatno zdravljenje k metforminu, kot dodatno zdravljenje z linagliptinom in metforminom, za zdravljenje s kombinacijo empagliflozina z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z empagliflozinom in metforminom kot posameznima komponentama in kot dodatek k standardnemu zdravljenju. Večjo pogostnost so opazili pri uporabi empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k metforminu in sulfonilsečnini (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %) ali kot dodatnega zdravljenja k metforminu in insulinu (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 % in placebo: 34,7 %).

Huda hipoglikemija (dogodki, zaradi katerih je potrebno posredovanje)

Skupna pogostnost bolnikov s hudimi hipoglikemičnimi dogodki je bila nizka (< 1 %) in podobna za empagliflozin in placebo kot dodatno zdravljenje k metforminu in za zdravljenje s kombinacijo empagliflozina z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z empagliflozinom in metforminom kot posameznima komponentama in kot dodatek k standardnemu zdravljenju. Pri 0,5 % bolnikov, ki so kot dodatek k metforminu in insulinu prejeli empagliflozin 10 mg, 0 % bolnikov, ki so prejeli empagliflozin 25 mg, in 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo, so se pojavili hudi hipoglikemični dogodki. Pri kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino in kot dodatno zdravljenje z linagliptinom in metforminom se pri nobenem od bolnikov ni pojavil hud hipoglikemični dogodek.

Okužbe sečil

Celokupna pogostnost okužb sečil, o katerih so poročali kot o neželenem učinku, je bila pri bolnikih, zdravljenih z metforminom, ki so prejeli empagliflozin 10 mg (8,8 %), višja kot pri bolnikih, ki so prejeli empagliflozin 25 mg (6,6 %) ali placebo (7,8 %). Podobno kot pri placebo so o okužbah sečil pogosteje poročali pri empagliflozinu pri bolnikih s kroničnimi ali ponavljajočimi okužbami sečil v anamnezi. Okužbe sečil so bile po jakosti (blaga, zmerna, huda) podobne kot pri bolnikih, zdravljenih s placebo. O okužbah sečil so pri ženskah poročali pogosteje pri empagliflozinu 10 mg kot pri placebo, vendar to ne velja za empagliflozin 25 mg. Pogostnost okužb sečil je bila pri moških majhna in enakomerno razporejena v vseh zdravljenih skupinah.

Vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovil

V primerjavi s placebo (1,3 %) so o vaginalni kandidozi, vulvovaginitisu, balanitisu in drugih okužbah spolovil pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z metforminom, ki so prejeli empagliflozin 10 mg (4,0 %) in empagliflozin 25 mg (3,9 %). O teh okužbah so pri ženskah pogosteje poročali pri empagliflozinu kot pri placebo, medtem ko je bila pri moških razlika v pogostnosti manj izrazita. Okužbe spolovil so bile blage do zmerne, hudih okužb pa ni bilo.

Pogostejše uriniranje

Kot je mogoče pričakovati na podlagi mehanizma delovanja, so v primerjavi s placebo (1,4 %) kot dodatnim zdravljenjem k metforminu opazili večjo pogostnost pogostejšega uriniranja (vključno s predhodno opredeljenimi pojmi polakiurija, poliurija, nokturija) pri bolnikih, zdravljenih z metforminom, ki so prejeli empagliflozin 10 mg (3,0 %) in empagliflozin 25 mg (2,9 %). Pogostejše uriniranje je bilo večinoma blago ali zmerno. Pogostnost, s katero so poročali o nokturiji, je bila primerljiva pri placebo in empagliflozinu (< 1 %).

Zmanjšanje volumna

Celokupna pogostnost zmanjšanja volumna (vključno s predhodno opredeljenimi pojmi znižanje krvnega tlaka (ambulantno), znižanje sistoličnega krvnega tlaka, dehidracija, hipotenzija, hipovolemija, ortostatska hipotenzija in sinkopa) je bila pri bolnikih, zdravljenih z metforminom, ki so prejeli empagliflozin nizka: 0,6 % za empagliflozin 10 mg, 0,3 % za empagliflozin 25 mg in 0,1 % za placebo. Učinek empagliflozina na izločanje glukoze v seču je povezan z osmotsko diurezo, kar lahko vpliva na stanje hidracije bolnikov, starih 75 let in več. Pri bolnikih starosti ≥ 75 let so o

dogodkih, povezanih z zmanjšanjem volumna, poročali pri samo enem bolniku, ki je prejemal empagliflozin 25 mg kot dodatno zdravljenje k metforminu.

Povečana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerularne filtracije

Skupna pogostnost bolnikov z zvišano ravno kreatinina v krvi in zmanjšano hitrostjo glomerulne filtracije je bila podobna z empagliflozinom in placebom kot dodatno zdravljenje z metforminom (zvišana raven kreatinina v krvi: empagliflozin 10 mg 0,5 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %; zmanjšana hitrost glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

Začetna zvišanja ravni kreatinina in začetna zmanjšanja predvidene hitrosti glomerularne filtracije pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom kot dodatno zdravljenje k metforminu, so bila praviloma prehodna med neprekinjenim zdravljenjem ali reverzibilna po prenehanju zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Empagliflozin

V nadzorovanih kliničnih študijah pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 enkratni odmerki do 800 mg empagliflozina (kar ustreza 32-kratnemu največjemu priporočenemu dnevnomu odmerku) pri zdravih prostovoljcih in večkratnih dnevni odmerkih do 100 mg empagliflozina (kar ustreza 4-kratnemu največjemu priporočenemu dnevnomu odmerku) niso pokazali toksičnosti. Empagliflozin je povečal izločanje glukoze z urinom, kar je povzročilo povečanje volumna urina. Povečanje volumna urina, ki so ga opazili, ni bilo odvisno od odmerka in klinično ni pomembno. Pri ljudeh ni izkušenj z odmerki nad 800 mg.

Metformin

Pri odmerkih metformina do 85 g niso zasledili hipoglikemije, vendar se je pri takih primerih pojavila laktacidoza. Hudo predoziranje metformina ali sočasni dejavniki tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je treba uvesti ustrezno zdravljenje glede na klinično stanje bolnika. Najučinkovitejša metoda odstranitve laktatov in metformina je hemodializa. Odstranitve empagliflozina s hemodializo niso preučili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD20

Mehanizem delovanja

Zdravilo Synjardy vsebuje kombinacijo dveh antihiperглиkemičnih učinkovin s komplementarnima mehanizmoma delovanja za boljšo urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: empagliflozin, zaviralec prenašalca natrija in glukoze 2 (SGLT2, sodium glucose co-transporter 2), in metforminjev klorid, ki spada med bigvanide.

Empagliflozin

Empagliflozin je reverzibilen, izjemno močan (IC_{50} 1,3 nmol) in selektiven kompetitiven zaviralec SGLT2. Empagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenašanje glukoze v periferna tkiva, in je 5.000-krat bolj selektiven za SGLT2 v primerjavi z SGLT1, glavnim prenašalcem, odgovornim za absorpcijo glukoze v črevesju. SGLT2 je v ledvicah močno izražen, medtem ko je izraženost v drugih tkivih odsotna ali zelo majhna. Kot prevladujoči prenašalec je odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata nazaj v obtok. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hiperглиkemijo se filtrira in ponovno absorbira večja količina glukoze.

Empagliflozin izboljša urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z zmanjšanjem reabsorpcije glukoze v ledvicah. Količina glukoze, ki jo ledvice izločijo s pomočjo tega glukuretičnega mehanizma, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Zaviranje SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hiperглиkemijo povzroči izločanje presežne glukoze z urinom. Dodatno pa zdravljenje z empagliflozinom poveča izločanje natrija, kar povzroči osmotsko diurezo in zmanjšanje intravaskularnega volumna.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je izločanje glukoze z urinom povečalo takoj po prvem odmerku empagliflozina in je ostalo v 24-urnem intervalu odmerjanja stalno. Povečano izločanje glukoze z urinom se je ohranilo do konca 4-tedenskega obdobja zdravljenja in je bilo pri empagliflozinu 25 mg povprečno 78 g/dan. Povečano izločanje glukoze z urinom je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzročilo takojšnje zmanjšanje ravni glukoze v plazmi.

Empagliflozin izboljša ravni glukoze v plazmi na tešče in po jedi. Mehanizem delovanja empagliflozina je neodvisen od delovanja beta celic in poti insulina, kar prispeva k nižjemu tveganju za hipoglikemijo. Opazili so izboljšanje surogatnih markerjev delovanja beta-celic, vključno z oceno modela homeostaze delovanja β -celic (HOMA- β , Homeostasis Model Assessment- β). Izločanje glukoze z urinom povzroči tudi izgubo kalorij, ki je povezana z izgubo telesne maščobe in zmanjšanjem telesne mase. Glukozurija, ki so jo opazili pri empagliflozinu, spremlja blaga diureza, ki lahko prispeva k trajnemu in zmernemu znižanju krvnega tlaka. Glukozurija, natriureza in osmotska diureza, ki jih opazimo pri empagliflozinu, lahko prispevajo k izboljšanju srčno-žilnih izidov.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperглиkemičnimi učinki, ki znižuje raven bazalne glukoze in glukoze v plazmi po jedi. Ne stimulira izločanja insulina in tako ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjša nastajanje glukoze v jetrih;
- v mišicah s povečanjem občutljivosti za insulin izboljša periferni privzem glukoze in njeno izkoriščenje;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja intracelularno sintezo glikogena. Metformin poveča sposobnost prenosa vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT, glucose transporter).

Metformin pri ljudeh neodvisno od učinka na glikemijo ugodno vpliva na presnovo lipidov, kar je bilo dokazano v nadzorovanih, srednje dolgih in dolgotrajnih kliničnih študijah terapevtskih odmerkov: metformin znižuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in ravni trigliceridov.

Klinična učinkovitost in varnost

Izboljšanje urejenosti glikemije ter zmanjšanje srčno-žilnih obolenj in umrljivosti sta ključni pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.

Glikemično učinkovitost in srčno-žilne izide so proučevali v 9 dvojno slepih, s placebom ali zdravilno učinkovino nadzorovanih kliničnih študijah, v katerih je bilo zdravljenih skupaj 10.366 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 najmanj 24 tednov, od tega jih je 2.950 prejelo empagliflozin 10 mg in 3.701 empagliflozin 25 mg kot dodatno zdravljenje k metforminu. Od teh je bilo 266 ali 264 bolnikov zdravljenih z empagliflozinom 10 mg oziroma z empagliflozinom 25 mg kot dodatnim zdravljenjem k metforminu in insulinu.

Zdravljenje z empagliflozinom v kombinaciji z metforminom z drugimi antidiabetičnimi zdravili (pioglitazonom, sulfonilsečnino, zaviralci DPP-4 in insulinom) ali brez njih je povzročilo klinično pomembna izboljšanja HbA1c, glukoze v plazmi na tešče (FPG, fasting plasma glucose), telesne mase ter sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pri dajanju empagliflozina po 25 mg je bil delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost HbA1c, in sicer manj kot 7%, večji, število bolnikov, ki so za ureditev glikemije potrebovali reševalno zdravilo, pa manjše kot pri uporabi empagliflozina po 10 mg ali placeba. Pri bolnikih, starih 75 let in več, so pri zdravljenju z empagliflozinom opazili številčno manjše zmanjšanje HbA1c. Znižanje je bilo večje pri bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo HbA1c. Poleg tega je empagliflozin kot dodatek k standardnemu zdravljenju znižal srčno-žilno umrljivost pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in znanim srčno-žilnim obolenjem.

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k metforminu, sulfonilsečnini, pioglitazonu

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k metforminu, metforminu s sulfonilsečnino ali pioglitazonu z metforminom je povzročilo statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšanje vrednosti HbA1c in telesne mase v primerjavi s placebom (preglednica 3). Povzročilo je tudi klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG, sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

V dvojno slepih, s placebom nadzorovanih podaljških teh študij, so se zmanjšane vrednosti HbA1c, telesne mase in krvnega tlaka ohranile do 76. tedna.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti 24-tedenskih s placebom nadzorovanih študij

	placebo	empagliflozin ^a	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
Vrednost HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	7,90	7,94	7,86
Sprememba od izhodišča ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Bolniki (%) z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 7\%$, ki so dosegli vrednost HbA1c $< 7\%$²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	79,73	81,59	82,21
Sprememba od izhodišča ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213

Vrednost SBP (mmHg)²			
Izhodišče (povprečje)	128,6	129,6	130,0
Sprememba od izhodišča ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Dodatno zdravljenje k metforminu s sulfonilsečnino^a			
	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
Vrednost HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	8,15	8,07	8,10
Sprememba od izhodišča ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Bolniki (%) z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %, ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	76,23	77,08	77,50
Sprememba od izhodišča ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
Vrednost SBP (mmHg)²			
Izhodišče (povprečje)	128,8	128,7	129,3
Sprememba od izhodišča ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Dodatno zdravljenje k pioglitazonu z metforminom^b			
	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
Vrednost HbA1c (%)			
Izhodišče (povprečje)	8,15	8,07	8,10
Sprememba od izhodišča ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Bolniki (%) z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %, ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	79,45	79,44	80,98
Sprememba od izhodišča ¹	0,40	-1,74	-1,59
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127

Vrednost SBP (mmHg)^{2,3}			
Izhodišče (povprečje)	125,5	126,3	126,3
Sprememba od izhodišča ¹	0,8	-3,5	-3,3
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4.1** (-6,76, -1,37)

^a Niz celotne analize (FAS, full analysis set) z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF, last observation carried forward) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

^b Analiza pri podskupinah bolnikov ob prisotnosti metformina (FAS, LOCF)

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

³ LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

* vrednost $p < 0,0001$

** vrednost $p < 0,01$

Empagliflozin v kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Izvedena je bila 24-tedenska študija s faktorsko analizo za oceno učinkovitosti in varnosti empagliflozina pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Zdravljenje z empagliflozinom v kombinaciji z metforminom (5 mg in 500 mg; 5 mg in 1000 mg; 12,5 mg in 500 mg ter 12,5 mg in 1000 mg dvakrat dnevno) je povzročilo statistično pomembno izboljšanje ravni HbA1c (Preglednica 4) in je vodilo v večje zmanjšanje vrednosti FPG (v primerjavi s posameznimi komponentami) ter telesne mase (v primerjavi z metforminom).

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri 24-tedenski primerjavi empagliflozina v kombinaciji z metforminom z zdravljenjem le s posameznimi komponentami^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Brez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Brez Met	+ Met 1000 mg ^c	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Izhodišče (povprečje)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Sprememba od izhodišča ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Primerjava z empa (95 % IZ) 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)			
Primerjava z met (95 % IZ) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

^a Analize so bile izvedene na nizu celotne analize (FAS-full analysis set) s pristopom opazovanih primerov (OC-observed cases)

^b Dano v dveh enakomerno razdeljenih dnevni odmerkih skupaj z metforminom

^c Dano v dveh enakomerno razdeljenih dnevni odmerkih

* $p \leq 0,0062$ za HbA1c

Uporaba empagliflozina pri bolnikih, ki so neustrezno urejeni z metforminom in linagliptinom

Pri bolnikih, ki so neustrezno urejeni z metforminom in linagliptinom 5 mg, je zdravljenje z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg povzročilo statistično pomembno ($p < 0,0001$) zmanjšanje vrednosti HbA1c in telesne mase v primerjavi s placebom (preglednica 5). Dodatno je povzročilo klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG ter sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti 24-tedenske, s placebom nadzorovane študije pri bolnikih, ki so neustrezno urejeni z metforminom in linagliptinom 5 mg

Dodatno zdravljenje k metforminu in linagliptinu 5 mg			
	placebo⁵	empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Izhodišče (povprečja)	7,96	7,97	7,97
Sprememba od izhodišča ¹	0,14	-0,65	-0,56
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %²			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Telesna masa (kg)³			
Izhodišče (povprečja)	82,3	88,4	84,4
Sprememba od izhodišča ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Vrednost ŠBP (mmHg)⁴			
Izhodišče (povprečja)	130,1	130,4	131,0
Sprememba od izhodišča ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika glede na placebo (95 % IZ)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena; ni del zaporednega testnega postopka za sekundarne opazovane dogodke

³ Mešani model ponovljene meritve (MMRM), izveden na nizu celotne analize (FAS-full analysis set) s pristopom opazovanih primerov (OC-observed cases), je vključeval izhodiščno vrednost HbA1c, izhodiščno vrednost eGFR (spremembo prehrane na ledvično bolezen MDRD), geografsko območje, obisk pri zdravniku, zdravljenje in zdravljenje glede na obisk pri zdravniku. Za telesno maso so upoštevali izhodiščno telesno maso.

⁴ Mešani model ponovljene meritve (MMRM), izveden na nizu celotne analize (FAS-full analysis set) s pristopom opazovanih primerov (OC-observed cases), je vključeval izhodiščni SBP (sistolični krvni tlak) in izhodiščno vrednost HbA1c kot linearni spremenljivki in izhodiščno vrednost eGFR, geografsko območje, zdravljenje, obisk zdravnika ter obisk zdravnika glede na vrsto zdravljenja kot fiksne učinke.

⁵ Bolniki, ki so jih naključno razvrstili v skupino s placebom, so prejeli placebo in linagliptin 5 mg k metforminu

⁶ Bolniki, ki so jih naključno razvrstili v skupini z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg, so prejeli empagliflozinom 10 mg ali 25 mg in linagliptin 5 mg k metforminu

*Vrednost $p < 0,0001$

V vnaprej določeni podskupini bolnikov z izhodiščno vrednostjo HbA1c, ki je bila večja ali enaka 8,5 %, je bilo znižanje vrednosti HbA1c od izhodiščne vrednosti po 24 tednih -1,3 % z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg ($p < 0,0001$) v primerjavi s placebom.

Podatki o 24-mesečni uporabi empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k metforminu v primerjavi z glimepiridom

V študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost empagliflozina 25 mg z glimepiridom (do 4 mg na dan) pri bolnikih z neustrezno urejeno glikemijo, ki so dobivali samo metformin, je dnevno zdravljenje z empagliflozinom povzročilo večje zmanjšanje vrednosti HbA1c (preglednica 6), in

klinično pomembno zmanjšanje vrednosti FPG, v primerjavi z gimepiridom. Dnevno zdravljenje z empagliflozinom je povzročilo statistično značilno zmanjšanje telesne mase, sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka in statistično značilno manjši delež bolnikov s hipoglikemičnimi dogodki v primerjavi z glimepiridom (2,5 % za empagliflozin, 24,2 % za glimepirid, $p < 0,0001$).

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti v 104. tednu v z zdravilno učinkovino nadzorovani študiji, v kateri so empagliflozin primerjali z glimepiridom kot dodatnim zdravljenjem k metforminu^a

	empagliflozin 25 mg	glimepirid^b
N	765	780
Vrednost HbA1c (%)		
Izhodišče (povprečje)	7,92	7,92
Sprememba od izhodišča ¹	-0,66	-0,55
Razlika glede na glimepirid ¹ (97,5-odstotni IZ)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Bolniki (%) z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 7\%$, ki so dosegli vrednost HbA1c $< 7\%$²	33,6	30,9
N	765	780
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	82,52	83,03
Sprememba od izhodišča ¹	-3,12	1,34
Razlika glede na glimepirid ¹ (97,5-odstotni IZ)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
Vrednost SBP (mmHg)³		
Izhodišče (povprečje)	133,4	133,5
Sprememba od izhodišča ¹	-3,1	2,5
Razlika glede na glimepirid ¹ (97,5-odstotni IZ)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Niz celotne analize (FAS, full analysis set) z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF, last observation carried forward) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

^b Do 4 mg glimepirida

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

³ LOCF, vrednosti po cenzuriranju antihipertenzivnega reševanja

* vrednost $p < 0,0001$ za enakovrednost, in vrednost $p = 0,0153$ za superiornost

** vrednost $p < 0,0001$

Dodatno zdravljenje k insulinu

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k večkratnim dnevnim odmerkom insulina

Učinkovitost in varnost empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k večkratnim dnevnim odmerkom insulina s sočasnim zdravljenjem z metforminom so ocenili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem 52-tedenskem preskušanju. V prvih 18 tednih in zadnjih 12 tednih je bil odmerek insulina stabilen, a je bil med 19. in 40. tednom prilagojen za doseganje preprandialnih ravni glukoze < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] in postprandialnih ravni glukoze < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

V 18. tednu je pri empagliflozinu prišlo do statistično značilnega izboljšanja vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom (preglednica 7).

V 52. tednu je zdravljenje z empagliflozinom povzročilo statistično značilno zmanjšanje vrednosti HbA1c, varčevanje z insulinom v primerjavi s placebom in zmanjšanje telesne mase.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v 18. in 52. tednu v s placebom nadzorovani študiji z empagliflozinom kot dodatnim zdravljenjem k večkratnim dnevnim odmerkom insulina sočasno z metforminom

	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
Vrednost HbA1c (%) v 18. tednu^a			
Izhodišče (povprečje)	8,29	8,42	8,29
Sprememba od izhodišča ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
Vrednost HbA1c (%) v 52. tednu^b			
Izhodišče (povprečje)	8,26	8,43	8,38
Sprememba od izhodišča ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Bolniki (%) z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7 %, ki so dosegli vrednost HbA1c < 7 % v 52. tednu^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Odmerek insulina (i.e./dan) v 52. tednu^{b, 3}			
Izhodišče (povprečje)	91,01	91,77	90,22
Sprememba od izhodišča ¹	12,84	0,22	-2,25
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Telesna masa (kg) v 52. tednu^b			
Izhodišče (povprečje)	97,78	98,86	94,93
Sprememba od izhodišča ¹	0,42	-2,47	-1,94
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Analiza pri podskupinah bolnikov ob dodatni prisotnosti metformina (FAS, LOCF)

^b Analiza pri podskupinah bolnikov ob dodatni prisotnosti metformina (bolniki, ki so zaključili zdravljenje v populaciji po protokolu (PPS, per protocol (population) set, zadnje opazovanje preneseno naprej (LOCF, Last Observation Carried Forward))

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

² Statistična značilnost ni bila ocenjena zaradi zaporednega potrditvenega postopka testiranja

³ 19.–40. teden: usmerjen (treat-to-target) režim prilagajanja odmerka insulina za doseganje vnaprej določenih ciljnih ravni glukoze (preprandialna < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandialna < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* vrednost $p \leq 0,0005$

** vrednost $p < 0,005$

Empagliflozin kot dodatno zdravljenje k bazalnemu insulinu

Učinkovitost in varnost empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k bazalnemu insulinu s sočasnim metforminom so ocenili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim 78-tedenskem preskušanju. V prvih 18 tednih je bil odmerek insulina stabilen, a prilagojen tako, da je bila v naslednjih 60 tednih dosežena vrednost FPG < 110 mg/dl.

V 18. tednu je pri empagliflozinu prišlo do statistično značilnega izboljšanja vrednosti HbA1c. V primerjavi s placebom je večji delež bolnikov, zdravljenih z empagliflozinom in z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 7,0$ %, dosegel ciljno vrednost HbA1c < 7 % (preglednica 8).

V 78. tednu se je zmanjšanje vrednosti HbA1c in varčevanje z insulinom zaradi empagliflozina ohranilo. Empagliflozin je nadalje povzročil zmanjšanje vrednosti FPG, telesne mase in krvnega tlaka.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v 18. in 78. tednu v s placebom nadzorovani študiji empagliflozina kot dodatnega zdravljenja k bazalnemu insulinu z metforminom^a

	placebo	empagliflozin 10 mg	empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
Vrednost HbA1c (%) v 18. tednu			
Izhodišče (povprečje)	8,02	8,21	8,35
Sprememba od izhodišča ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
Vrednost HbA1c (%) v 78. tednu			
Izhodišče (povprečje)	8,03	8,24	8,29
Sprememba od izhodišča ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Odmerek bazalnega insulina (i.e./dan) v 78. tednu			
Izhodišče (povprečje)	49,61	47,25	49,37
Sprememba od izhodišča ¹	4,14	-2,07	-0,28
Razlika glede na placebo ¹ (97,5-odstotni IZ)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Niz celotne analize (FAS, full analysis set) podskupine bolnikov ob prisotnosti metformina, ki so študijo končali, z uporabo zadnjega opazovanja prenesenega naprej (LOCF) pred uporabo reševalnega zdravljenja za ureditev glikemije

¹ Povprečje, prilagojeno za izhodiščne vrednosti

* vrednost $p < 0,0001$

** vrednost $p \leq 0,025$

Empagliflozin in linagliptin kot dodatno zdravljenje k metforminu

V dvojno slepem preskušanju pri bolnikih z neustrezno urejeno glikemijo so v 24-tedenskem zdravljenju z obema odmerkoma empagliflozina skupaj z linagliptinom kot dodatnim zdravljenjem k metforminu odkrili statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšanje vrednosti HbA1c (sprememba glede na izhodiščno vrednost -1,08 % za empagliflozin 10 mg in linagliptin 5 mg, -1,19 % za empagliflozin 25 mg in linagliptin 5 mg ter -0,70 % za linagliptin 5 mg). V primerjavi z linagliptinom 5 mg sta oba odmerka empagliflozina z linagliptinom 5 mg nadalje povzročila statistično značilno zmanjšanje vrednosti FPG in krvnega tlaka. Pri obeh odmerkih je bilo opaženo podobno statistično značilno zmanjšanje telesne mase s spremembo, izraženo v kilogramih in odstotni vrednosti. V primerjavi z linagliptinom 5 mg je večji delež bolnikov, zdravljenih z empagliflozinom z linagliptinom in z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 7,0$ %, dosegel ciljno vrednost HbA1c < 7 %. Klinično pomembna znižanja vrednosti HbA1c so se ohranila 52 tednov.

Empagliflozin dvakrat dnevno v primerjavi z empagliflozinom enkrat dnevno kot dodatnim zdravljenjem k metforminu

Učinkovitost in varnost empagliflozina dvakrat dnevno v primerjavi z empagliflozinom enkrat dnevno (dnevni odmerek 10 mg in 25 mg) kot dodatnim zdravljenjem k metforminu pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo, ki prejemajo metformin v monoterapiji, so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 16 tednov. V 16 tednih so vse oblike zdravljenja z empagliflozinom povzročile statistično značilno zmanjšanje vrednosti HbA1c od izhodišča (skupno povprečje 7,8 %) v primerjavi s placebom. Pri režimu odmerjanja z empagliflozinom dvakrat dnevno ob prisotnosti metformina je bilo v primerjavi z režimom odmerjanja enkrat dnevno opaženo primerljivo zmanjšanje vrednosti HbA1c, pri čemer so bile razlike v zmanjšanju vrednosti HbA1c pri obeh oblikah zdravljenja od izhodišča do 16. tedna -0,02 % (95-odstotni IZ; -0,16, 0,13) za empagliflozin 5 mg dvakrat dnevno v primerjavi z empagliflozinom 10 mg enkrat dnevno ter -0,11 % (95-odstotni IZ; -0,26, 0,03) za empagliflozin 12,5 mg dvakrat dnevno v primerjavi z empagliflozinom 25 mg enkrat dnevno.

Srčno-žilni izidi

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji EMPA-REG OUTCOME so primerjali združene podatke odmerjanja empagliflozina 10 mg in 25 mg, kot dodatek k standardnemu zdravljenju pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in znano boleznijo srca in ožilja, s placebom. Skupno so zdravili in spremljali 7.020 bolnikov (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) za mediano 3,1 leta. Povprečna starost bolnikov je bila 63 let, povprečna vrednost HbA1c 8,1 %, 71,5 % bolnikov je bilo moških. Ob izhodišču je bilo 74 % bolnikov zdravljenih z metforminom, 48 % z insulinom in 43 % s sulfonilsečnino. Približno polovica bolnikov (52,2 %) je imelo vrednost eGFR 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m² in 7,7 % jih je imelo vrednost eGFR 30–45 ml/min/1,73 m².

V 12. tednu so opazili prilagojeno povprečje (SE – standardna napaka) izboljšanja vrednosti HbA1c glede na izhodiščno vrednost 0,11 % (0,02) v skupini s placebom ter 0,65 % (0,02) ali 0,71 % (0,02) v skupinah z empagliflozinom 10 mg oziroma 25 mg. Po prvih 12 tednih se je urejenost glikemije optimizirala neodvisno od preiskovanega zdravljenja. Zato je učinek oslabel v 94. tednu s prilagojenim povprečjem (SE – standardna napaka) izboljšanja vrednosti HbA1c 0,08 % (0,02) v skupini s placebom ter 0,50 % (0,02) ali 0,55 % (0,02) v skupinah z empagliflozinom 10 mg oziroma 25 mg.

V primerjavi s placebom je bil empagliflozin boljši pri zniževanju primarnega opazovanega dogodka kombinacije srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Vodilo učinkov zdravljenja je bilo statistično pomembno zmanjšanje srčno-žilne smrti, pri čemer pri miokardnem infarktu brez smrtnega izida in možganski kapi brez smrtnega izida ni prišlo do statistično pomembnih sprememb. Znižanje srčno-žilne smrtnosti je bilo primerljivo za empagliflozin 10 mg in 25 mg (slika 1) in dokazano z izboljšanjem celokupnega preživetja (preglednica 9).

Učinkovitost preprečevanja srčno-žilne umrljivosti niso neizpodbitno dokazali pri uporabnikih DPP-4 zaviralcev ali temnopoltih bolnikih, ker je bila zastopanost teh skupin v študiji EMPA-REG OUTCOME omejena.

Preglednica 9: Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegovi sestavni deli in umrljivost^a

	placebo	empagliflozin^b
N	2.333	4.687
Čas do prve srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali kapi brez smrtnega izida) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95,02 % IZ) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
vrednost p za superiornost		0,0382
srčno-žilna smrt N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,62 (0,49; 0,77)
vrednost p		< 0,0001
miokardni infarkt brez smrtnega izida N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,87 (0,70; 1,09)
vrednost p		0,2189
kap brez smrtnega izida N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		1,24 (0,92; 1,67)
vrednost p		0,1638
smrtnost zaradi vseh razlogov N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,68 (0,57; 0,82)
vrednost p		< 0,0001
umrljivost, ki ni srčno-žilnega izvora N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
razmerje tveganja v primerjavi s placebom (95 % IZ)		0,84 (0,60; 1,16)

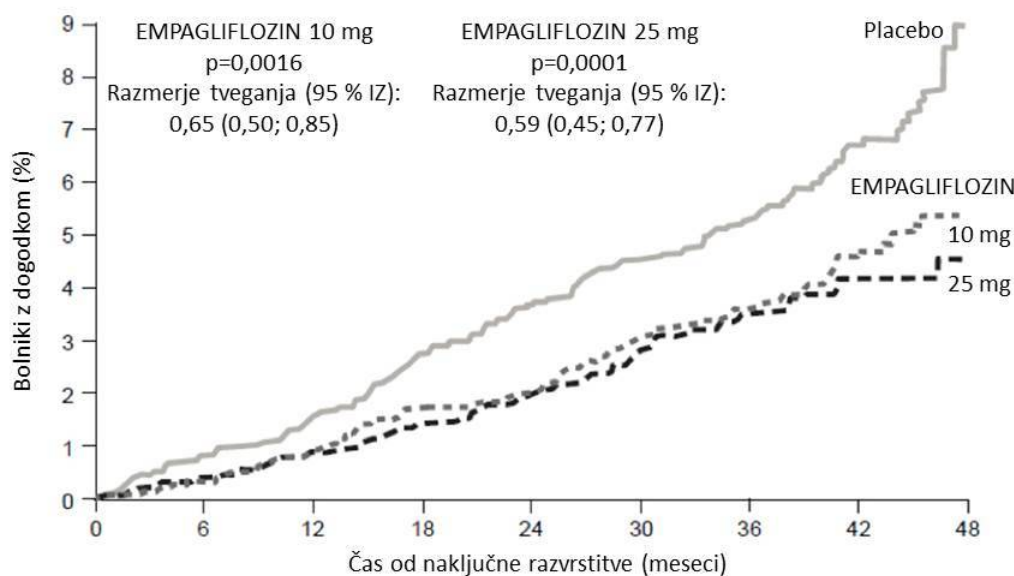
^a zdravljeni, tj. bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek testnega zdravila

^b združeni odmerki empagliflozina 10 mg in 25 mg

* ker so podatke iz študije vključili v vmesno analizo, so uporabili dvostranski 95,02 % interval zaupanja, kar ustreza vrednosti p s stopnjo značilnosti manj kot 0,0498.

Slika 1: Čas do pojava srčno-žilne smrti v študij EMPA-REG OUTCOME

Posamezni odmerki empagliflozina v primerjavi s placebom



Število s tveganjem									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25mg	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

Vrednost glukoze 2 uri po jedi

Zdravljenje z empagliflozinom kot dodatno zdravljenje k metforminu ali metforminu s sulfonilsečnino je povzročilo klinično pomembno izboljšanje vrednosti glukoze 2 uri po jedi (tolerančni test po jedi) v 24. tednu (dodatno zdravljenje k metforminu, placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, dodatno zdravljenje k metforminu s sulfonilsečnino: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Bolniki z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 9\%$

V predhodno specificirani analizi bolnikov z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 9,0\%$ je zdravljenje z empagliflozinom 10 mg ali 25 mg kot dodatno zdravljenje k metforminu povzročilo statistično pomembno zmanjšanje vrednosti HbA1c v 24. tednu (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -1,49 % za empagliflozin 25 mg, -1,40 % za empagliflozin 10 mg in -0,44 % za placebo).

Telesna masa

V predhodno specificirani analizi zbranih podatkov 4 s placebom nadzorovanih študij je zdravljenje z empagliflozinom (68 % vseh bolnikov je ob tem prejemalo metformin) v primerjavi s placebom v 24. tednu povzročilo zmanjšanje telesne mase (-2,04 kg za empagliflozin 10 mg, -2,26 kg za empagliflozin 25 mg in -0,24 kg za placebo), ki se je ohranilo do 52. tedna (-1,96 kg za empagliflozin 10 mg in -2,25 kg za empagliflozin 25 mg in -0,16 kg za placebo).

Krvni tlak

Učinkovitost in varnost empagliflozina so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 12-tedenski študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in visokim krvnim tlakom, ki so uporabljali različne antidiabetike in do 2 antihipertenzivni zdravili. Zdravljenje z empagliflozinom enkrat na dan je povzročilo statistično značilno izboljšanje HbA1c in 24-urnega povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, kot je bilo ugotovljeno z ambulantnim spremljanjem krvnega tlaka (preglednica 10). Zdravljenje z empagliflozinom je povzročilo zmanjšanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, merjenega sede.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu v s placebom nadzorovani študiji empagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nekontroliranim krvnim tlakom^a

	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
Vrednost HbA1c (%) v 12. tednu¹			
Izhodišče (povprečje)	7,90	7,87	7,92
Sprememba od izhodišča ²	0,03	-0,59	-0,62
Razlika glede na placebo ¹ (95-odstotni IZ) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-urni sistolični krvni tlak v 12. tednu³			
Izhodišče (povprečje)	131,72	131,34	131,18
Sprememba od izhodišča ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Razlika glede na placebo ⁴ (95-odstotni IZ)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-urni diastolični krvni tlak v 12. tednu³			
Izhodišče (povprečje)	75,16	75,13	74,64
Sprememba od izhodišča ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Razlika glede na placebo ⁵ (95-odstotni IZ)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Niz celotne analize (FAS, *full analysis set*)

¹ LOCF, vrednosti po cenzuriranju uporabe antidiabetičnega reševalnega zdravljenja

² Povprečje, prilagojeno za vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost eGFR ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

³ LOCF, vrednosti po cenzuriranju uporabe antidiabetičnega reševalnega zdravljenja ali spremembe antihipertenzivnega reševalnega zdravljenja

⁴ Povprečje, prilagojeno za vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču, vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost eGFR ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

⁵ Povprečje, prilagojeno za vrednost diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču, vrednost HbA1c ob izhodišču, vrednost eGFR ob izhodišču, geografsko regijo in število antihipertenzivnih zdravil

* vrednost $p < 0,0001$

** vrednost $p < 0,001$

V predhodno specificirani analizi zbranih podatkov iz 4 s placebom nadzorovanih študij je zdravljenje z empagliflozinom (68 % vseh bolnikov je ob tem prejelo metformin) v 24. tednu povzročilo znižanje sistoličnega krvnega tlaka (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) v primerjavi s placebom (-0,5 mmHg) in diastoličnega krvnega tlaka (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) v primerjavi s placebom (-0,5 mmHg), ki se je ohranilo do 52. tedna.

Metformin

V prospektivni randomizirani študiji (UKDPS) je bila dokazana dolgoročna korist intenzivnega urejanja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analiza rezultatov pri bolnikih s preveliko telesno maso, ki so se zdravili z metforminom po neuspehu same diete, je pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za kateri koli s sladkorno boleznijo povezan zaplet v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1.000 bolnikov-let), v primerjavi s samo dieto (43,3 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z obema skupinama s sulfonilsečnino ali insulinom v monoterapiji (40,1 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za kakršen koli s sladkorno boleznijo povezan smrtni dogodek: za metformin 7,5 dogodka/1.000 bolnikov-let, za samo dieto 12,7 dogodka/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja celokupne umrljivosti: metformin 13,5 dogodka/1.000 bolnikov-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z obema skupinama, v katerih so bolniki prejeli sulfonilsečnino ali insulin v monoterapiji 18,9 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja pojava miokardnega infarkta: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let in sama dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Synjardy za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Synjardy

Rezultati bioekvivalenčnih študij pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da so kombinirane tablete zdravila Synjardy (empagliflozin/metforminijev klorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg in 12,5 mg/1.000 mg bioekvivalentne sočasno danim posamičnim tabletam empagliflozina in metformina v enakih odmerkih.

Po dajanju empagliflozina/metformina 12,5 mg/1.000 mg s hrano se je v primerjavi s stanjem na tešče vrednost AUC empagliflozina zmanjšala za 9 % in vrednost C_{max} za 28 %. Za metformin se je vrednost AUC zmanjšala za 12 %, vrednost C_{max} pa za 26 % v primerjavi s stanjem na tešče. Opazovani učinek hrane na farmakokinetiko empagliflozina in metformina ni bil klinično pomemben. Vendar ker se priporoča dajanje metformina s hrano, se tudi za zdravilo Synjardy priporoča dajanje s hrano.

Spodnje trditve temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih posameznih zdravilnih učinkovin zdravila Synjardy.

Empagliflozin

Absorpcija

Farmakokinetika empagliflozina je bila izčrpno opisana pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po peroralnem jemanju se je empagliflozin hitro absorbiral in dosegel največjo koncentracijo v plazmi z medianim t_{max} 1,5 ure po odmerku. Koncentracije v plazmi so se nato zmanjševale na bifazni način s hitro fazo razporeditve in relativno počasno končno fazo. Z enkratno dnevno uporabo empagliflozina so bile v stanju dinamičnega ravnovesja vrednosti v plazmi AUC 1.870 nmol.h in C_{max} 259 nmol/l za empagliflozin 10 mg ter AUC 4.740 nmol.h in C_{max} 687 nmol/l za empagliflozin 25 mg. Sistemska izpostavljenost empagliflozinu se je večala sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetični parametri po enkratnem odmerku empagliflozina in v stanju dinamičnega ravnovesja so bili podobni, kar kaže na linearno farmakokinetiko glede na čas. Med zdravimi prostovoljci in bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki empagliflozina.

Farmakokinetiko empagliflozina 5 mg dvakrat dnevno in empagliflozina 10 mg enkrat dnevno so primerjali pri zdravih preizkušancih. Skupna izpostavljenost (AUC_{ss}) empagliflozinu v 24 urah je bila pri dajanju empagliflozina 5 mg dvakrat dnevno podobna kot pri dajanju empagliflozina 10 mg enkrat dnevno. Kot je pričakovano, je empagliflozin 5 mg dvakrat dnevno v primerjavi z empagliflozinom 10 mg enkrat dnevno povzročil nižjo C_{max} in višje plazemske koncentracije empagliflozina pred naslednjim odmerjanjem (C_{min}).

Uporaba empagliflozina 25 mg po zaužitju visokokaloričnega obroka z visoko vsebnostjo maščob je povzročila nekoliko nižjo izpostavljenost; vrednost AUC se je zmanjšala za približno 16 %, vrednost C_{max} pa za približno 37 % v primerjavi s stanjem na tešče. Opazovani učinek hrane na farmakokinetiko empagliflozina ni bil klinično pomemben, zato se empagliflozin lahko jemlje s hrano ali brez nje. Rezultati so bili podobni pri dajanju kombiniranih tablet Synjardy (empagliflozin/metformin) sočasno z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in kalorij.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil na podlagi populacijske farmakokinetične analize ocenjen na 73,8 l. Po peroralnem zaužitju raztopine [¹⁴C]-empagliflozina je bila pri zdravih prostovoljcih porazdelitev v eritrocite približno 37 %, vezava na beljakovine v plazmi pa 86 %.

Biotransformacija

V plazmi pri človeku niso našli nobenih pomembnih presnovkov empagliflozina, ki so opredeljeni kot vsaj 10 % vseh z zdravilom povezanih substanc. Prevladujoči presnovki so bili trije konjugati glukuronida (2-, 3- in 6-O-glukuronid). Študije *in vitro* so pokazale, da je glavna presnovna pot empagliflozina pri človeku glukuronidacija z uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazami UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 in UGT1A9.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni končni razpolovni čas empagliflozina ocenjen na 12,4 ure, navidezni peroralni očistek pa je bil 10,6 l/uro. Za peroralni očistek je bila variabilnost empagliflozina med posamezniki 39,1 %, rezidualna variabilnost pa 35,8 %. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri odmerjanju enkrat na dan dosežene s petim odmerkom. Skladno z razpolovnim časom so v stanju dinamičnega ravnovesja opazili do 22 % kopičenje glede na vrednost AUC v plazmi. Po peroralnem zaužitju raztopine [¹⁴C]-empagliflozina se je pri zdravih prostovoljcih približno 96 % radioaktivnosti, povezane z zdravilom, izločilo v blato (41 %) ali urin (54 %). Večina radioaktivnosti v blatu, povezane z zdravilom je bila nespremenjena izhodna učinkovina in približno polovica radioaktivnosti v urinu, povezane z zdravilom je bila nespremenjena izhodna učinkovina.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 – < 90 ml/min) in pri bolnikih z ledvično odpovedjo/ledvično boleznijo v končnem stadiju (ESRD, *end stage renal disease*) se je vrednost AUC empagliflozina povečala za približno 18 %, 20 %, 66 % oz. 48 % v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje vrednosti empagliflozina v plazmi so bile podobne pri osebah z zmerno ledvično okvaro in ledvično odpovedjo/ESRD v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Najvišje ravni empagliflozina v plazmi so bile približno 20 % večje pri osebah z blago in hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da se je navidezni peroralni očistek empagliflozina zmanjšal z zmanjšanjem kreatininskega očistka, kar je povzročilo večjo izpostavljenost zdravilu.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo jetrno okvaro po razvrstitvi Child-Pugh, se je vrednost AUC empagliflozina povečala za približno 23 %, 47 % oz. 75 %, vrednost C_{max} pa za približno 4 %, 23 % oz. 48 % v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter.

Indeks telesne mase

Indeks telesne mase ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina na podlagi populacijske farmakokinetične analize. V tej analizi so ocenili, da je vrednost AUC za 5,82 %, 10,4 % oz. 17,3 % nižja pri osebah z ITM 30, 35 oz. 45 kg/m² v primerjavi z osebami z indeksom telesne mase 25 kg/m².

Spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize spol ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina.

Rasa

V populacijski farmakokinetični analizi so ocenili, da je vrednost AUC za 13,5 % večja pri Azijcih z indeksom telesne mase 25 kg/m² v primerjavi z ne-Azijci z indeksom telesne mase 25 kg/m².

Starejši

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko empagliflozina.

Pediatrična populacija

Študij o značilnostih farmakokinetike empagliflozina pri pediatrični populaciji še niso izvedli.

Metformin

Absorpcija

Vrednost t_{max} se doseže v 2,5 ure po peroralnem odmerku metformina. Absolutna biološka uporabnost tablet metforminijevega klorida po 500 mg ali 850 mg je pri zdravih preizkušancih približno 50–60 %. Po peroralnem odmerjanju je bil neabsorbirani delež v blatu 20–30 %. Po peroralnem dajanju je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domneva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri uporabi priporočenih odmerkov in shem odmerjanja doseže metformin koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi v 24 do 48 urah, in je na splošno manjša od 1 mikrograma/ml. Največja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) v nadzorovanih kliničnih preskušanjih tudi ob največjih odmerkih ni preseгла 5 mikrogramov/ml.

Hrana zmanjša obseg absorpcije metformina in jo nekoliko upočasni. Po dajanju odmerka metforminijevega klorida 850 mg so izmerili za 40 % manjšo največjo koncentracijo v plazmi, za 25 % manjšo vrednost AUC in za 35 minut podaljšan čas do največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen teh zmanjšanj ni znan.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni razdelek porazdelitve. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je med 63 in 276 l.

Biotransformacija

Metformin se nespremenjen izloči z urinom. Pri ljudeh niso identificirali nobenih presnovkov.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar nakazuje, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ure.

Če je delovanje ledvic okvarjeno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina. Razpolovni čas izločanja se tako podaljša, kar povzroči povečanje koncentracije metformina v plazmi.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: po dajanju enkratnih odmerkov metforminijevega klorida 500 mg je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija z večkratnimi odmerki: Po ponavljajočih odmerkih 500 mg, ki so jih dvakrat dnevno 7 dni prejeli pediatrični bolniki, sta bili pri njih največja koncentracija v plazmi (C_{max}) za približno 33 % in sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) za približno 40 % manjši v primerjavi z vrednostmi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli ponavljajoče odmerke po 500 mg dvakrat dnevno 14 dni. Ta rezultat ima majhen klinični pomen, saj se odmerki titrirajo individualno na podlagi urejenosti glikemije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Empagliflozin in metformin

Študije splošne toksičnosti pri podganah, ki so trajale do 13 tednov, so vključevale zdravljenje s kombinacijo empagliflozina in metformina. V primerjavi z dajanjem empagliflozina ali metformina v monoterapiji niso odkrili nobenih novih ciljnih organov. Zdravljenje s kombinacijo je povečalo določene učinke, kot so učinki na fiziologijo ledvic, elektrolitsko ravnovesje in kislinsko-bazično ravnovesje. Vendar so šteli za neželen dogodek samo hipokloremijo pri izpostavljenosti, ki ustreza približno 9-kratni klinični izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku empagliflozina na podlagi vrednosti AUC in 3-kratni klinični izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku metformina na podlagi vrednosti AUC.

Študija o učinkih na razvoj zarodka in plodu pri brejih podganah ni pokazala teratogenih učinkov sočasnega dajanja empagliflozina in metformina pri izpostavljenostih, ki so bile približno 14-krat večje od klinične izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC, ki je povezana z največjim odmerkom, in 4-krat večje od klinične izpostavljenosti metforminu na podlagi vrednosti AUC, ki je povezana z odmerkom 2.000 mg.

Empagliflozin

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in zgodnjega embrionalnega razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V dolgotrajnih študijah toksičnosti pri glodavcih in psih so opazili znake toksičnosti pri izpostavljenosti, ki je bila višja ali enaka kot 10-kratni klinični odmerek empagliflozina. Toksičnost je bila povečini skladna s sekundarno farmakologijo, povezano z izgubo glukoze z urinom, in neravnovesjem elektrolitov, vključno z zmanjšanjem telesne mase in telesne maščobe, povečanim uživanjem hrane, drisko, dehidracijo, zmanjšanjem glukoze v serumu in povečanjem drugih serumskih parametrov, ki so posledica večje presnove beljakovin in glukoneogeneze, spremembami urina, kot so poliurija in glukozurija, in mikroskopskimi spremembami, vključno z mineralizacijo v ledvicah ter delno v mehkem in žilnem tkivu. Mikroskopski dokazi učinkov pretirane farmakologije na ledvice, ki so jih opazili pri nekaterih vrstah, so vključevali tubularno dilatacijo in mineralizacijo tubulov in medenice pri približno 4-kratni klinični izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC, povezani z odmerkom 25 mg.

Empagliflozin ni genotoksičen.

V 2-letni študiji karcinogenosti empagliflozin ni povečal incidence tumorjev pri podganjih samicah do največjega odmerka 700 mg/kg/dan, kar ustreza približno 72-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu na podlagi vrednosti AUC. Pri podganjih samcih so pri najvišjih odmerkih, ne pa tudi pri 300 mg/kg/dan, kar ustreza približno 26-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu, opazili z zdravljenjem povezane benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiome) mezentričnih bezgavk. Tumorje intersticijskih celic v modih so z veliko incidenco opazili pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan in več, ne pa tudi pri 100 mg/kg/dan, kar ustreza približno 18-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Obe vrsti tumorjev sta pri podganah pogosti in ni verjetno, da bi bili za človeka pomembni.

Empagliflozin ni povečal incidence tumorjev pri mišjih samicah pri odmerkih do 1.000 mg/kg/dan, kar ustreza približno 62-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Empagliflozin je pri mišjih samcih pri 1.000 mg/kg/dan povzročil ledvične tumorje, ne pa tudi pri 300 mg/kg/dan, kar ustreza približno 11-kratni največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu. Mehanizem delovanja pri teh tumorjih je odvisen od naravne nagnjenosti mišjih samcev k boleznim ledvic in presnovne poti, ki pri človeku ni prisotna. Ledvični tumorji pri mišjih samcih ne veljajo za pomembne pri človeku.

Pri izpostavljenostih, ki so pomembno večje od izpostavljenostih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih, empagliflozin ni imel neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja ali zgodnji razvoj zarodka. Empagliflozin, dajan v obdobju organogeneze, ni bil teratogen. Le pri odmerkih, toksičnih za mater, je empagliflozin pri podganah povzročil upognjene kosti okončin in povečal embriofetalne izgube pri kuncih.

V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah so opazili zmanjšano pridobivanje telesne mase mladičev pri izpostavljenosti matere, ki je bila približno 4-krat večja kot največja klinična izpostavljenost empagliflozinu. Po sistemski izpostavljenosti, enaki največji klinični izpostavljenosti empagliflozinu, teh učinkov niso opazili. Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

V študiji toksičnosti pri podganih mladičih, v kateri so mladičem dajali empagliflozin od 21. do 90. postnatalnega dne, so opazili neškodljivo minimalno do blago dilatacijo ledvičnih tubulov in meha samo pri 100 mg/kg/dan, kar je približno 11-kratnik največjega kliničnega odmerka 25 mg. Ta opažanja so izginila po 13-tedenskem obdobju okrevanja brez zdravila.

Metformin

Predklinični podatki za metformin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali karcinogenega potenciala ali vpliva na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri odmerkih 500 mg/kg/dan, ki ustrezajo 7-kratnim največjim priporočenim odmerkom metformina za človeka (MRHD, maximum recommended human dose), so pri dajanju podganam Wistar Han opazili teratogeni učinek metformina, kar se je najbolj kazalo v povečanju števila malformacij skeleta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete in Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

koruzni škrob
kopovidon (nazivna K-vrednost 28)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete in Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

koruzni škrob
kopovidon (nazivna K-vrednost 28)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
smukec

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani PVC/PVDC/aluminij pretisni omot za enkratni odmerek.
Velikosti pakiranja po 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženih tablet in skupna pakiranja, ki vsebujejo 120 (2 enoti po 60 x 1), 180 (2 enoti po 90 x 1) in 200 (2 enoti po 100 x 1) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. maj 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (perforiran)

1. IME ZDRAVILA

Synjardy 5 mg/850 mg tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SKUPNO PAKIRANJE – VMESNA OVOJNINA BREZ MODREGA OKENCA – 5 mg/850 mg

1. IME ZDRAVILA

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
90 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
100 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 5 mg/850 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNEM PAKIRANJU – VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM
– 5 mg/850 mg****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 60 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 90 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (perforiran)

1. IME ZDRAVILA

Synjardy 5 mg/1000 mg tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SKUPNO PAKIRANJE – VMESNA OVOJNINA BREZ MODREGA OKENCA –
5 mg/1.000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
90 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
100 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 5 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNEM PAKIRANJU – VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM
– 5 mg/1.000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 60 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 90 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (perforiran)

1. IME ZDRAVILA

Synjardy 12,5 mg/850 mg tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SKUPNO PAKIRANJE – VMESNA OVOJNINA BREZ MODREGA OKENCA –
12,5 mg/850 mg****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
90 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
100 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNEM PAKIRANJU – VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM
– 12,5 mg/850 mg****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 60 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 90 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA INPOGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (perforiran)

1. IME ZDRAVILA

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SKUPNO PAKIRANJE – VMESNA OVOJNINA BREZ MODREGA OKENCA –
12,5 mg/1.000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
90 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.
100 x 1 filmsko obložena tableta. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNEM PAKIRANJU – VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM
– 12,5 mg/1.000 mg****1. IME ZDRAVILA**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 60 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 90 x 1 filmsko obloženo tableto.
Skupno pakiranje vključuje 2 enoti, od katerih vsaka vsebuje 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
empagliflozin/metforminijev klorid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Synjardy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Synjardy
3. Kako jemati zdravilo Synjardy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Synjardy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Synjardy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Synjardy je antidiabetično zdravilo, ki vsebuje dve zdravilni učinkovini, empagliflozin in metformin.

- Empagliflozin deluje tako, da v ledvicah zavira beljakovino, imenovano prenašalec natrija in glukoze 2 (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2). SGLT2 preprečuje izgubo glukoze (krvnega sladkorja) v urinu, tako da absorbira glukozo nazaj v krvni obtok, medtem ko se kri filtrira v ledvicah. Z zaviranjem te beljakovine zdravilo povzroča izločanje krvnega sladkorja, natrija (soli) in vode z urinom. Ravni krvnega sladkorja, ki so previsoke zaradi sladkorne bolezni tipa 2, se s tem znižajo.
- Metformin ima drugačen mehanizem zniževanja ravni krvnega sladkorja, ki pretežno vključuje zaviranje nastajanja glukoze v jetrih.

Zdravilo Synjardy se uporablja skupaj z dieto in telesno aktivnostjo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več), ki je ne moremo obvladovati z metforminom samim ali v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili.

Zdravilo Synjardy se lahko uporablja tudi v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. To so lahko zdravila, ki se jemljejo peroralno (se zaužijejo) ali pa se jih injicira, tako kot insulin.

Zdravilo Synjardy se lahko uporablja tudi kot alternativna možnost za kombinacijo empagliflozina in metformina v ločenih tabletah. Če jemljete to zdravilo, prenehajte jemati ločene tablete empagliflozina in metformina, da preprečite preveliko odmerjanje.

Pomembno je, da nadaljujete z dieto in telesno aktivnostjo, kot vam je naročil zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, ki je tako dedna kot posledica življenjskega sloga. Če imate sladkorno bolezen tipa 2, vaša trebušna slinavka ne tvori dovolj insulina za ureditev ravni glukoze v krvi, vaše telo pa lastnega insulina ne more učinkovito uporabiti. To povzroči visoke ravni glukoze v krvi, ki imajo lahko za posledico zdravstvene težave, kot so bolezni srca, bolezni ledvic, slepota in slab krvni obtok v okončinah.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Synjardy

Ne jemljite zdravila Synjardy:

- če ste alergični na empagliflozin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic;
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem;
- če ste kadar koli v preteklosti imeli diabetično predkomo;
- če imate hudo okužbo, kot je okužba, ki prizadene pljuča, bronhije ali ledvice. Hude okužbe lahko privedejo do težav z ledvicami, kar lahko predstavlja tveganje za nastanek laktacidoze (glejte 'Opozorila in previdnostni ukrepi');
- če ste izgubili veliko vode (dehidracija), npr. zaradi dolgotrajne ali hude driske ali večkratnega zaporednega bruhanja. Dehidracija lahko privede do težav z ledvicami, kar lahko predstavlja tveganje za nastanek laktacidoze (glejte 'Opozorila in previdnostni ukrepi');
- če se zdravite zaradi akutnega srčnega popuščanja ali ste pred kratkim imeli srčni infarkt, imate hude težave z obtočili, npr. "šok" ali težave z dihanjem. To lahko privede do zmanjšane oskrbe tkiv s kisikom, kar lahko predstavlja tveganje za nastanek laktacidoze (glejte poglavje 'Opozorila in previdnostni ukrepi');
- če imate težave z jetri;
- če vsak dan ali samo občasno pijete prevelike količine alkohola (glejte poglavje "Zdravilo Synjardy skupaj z alkoholom").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- glede tega, kaj lahko naredite, da bi preprečili dehidracijo;
- če imate "sladkorno bolezen tipa 1" – ta tip se običajno pojavi v mladih letih in v tem primeru telo insulina sploh ne proizvaja;
- če pride do hitre izgube telesne mase, občutka slabosti ali bruhanja, bolečin v želodcu, prekomerne žeje, hitrega in globokega dihanja, zmedenosti, neobičajne zaspanosti ali utrujenosti, sladkega zadaha, sladkega ali kovinskega okusa v ustih ali drugačnega vonja urina ali znoja, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze", težave, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi povišanih ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi, kar je razvidno iz laboratorijskih preiskav. Tveganje za nastanek diabetične ketoacidoze lahko povečajo dolgotrajnejše stradanje, prekomerno uživanje alkohola, dehidracija, nenadno zmanjšanje odmerka insulina ali povečana potreba po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.

- če ste stari 75 let ali več, saj lahko večje izločanje urina zaradi zdravila vpliva na tekočinsko ravnovesje v telesu in poveča vaše tveganje za dehidracijo. Možni znaki so naštetih v poglavju 4 “Možni neželeni učinki”, dehidracija;
- če ste stari 85 let ali več, saj ne smete začeti jemati zdravila Synjardy;
- če imate resno okužbo ledvic ali sečil s povišano telesno temperaturo. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Synjardy prenehate jemati, dokler ne okrevate.

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Synjardy lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Synjardy, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Synjardy in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v koma.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Synjardy. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Synjardy prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Med zdravljenjem z zdravilom Synjardy bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Nega stopal

Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da si redno pregledujete stopala in upoštevate ostale nasvete o negi stopal, ki ste jih prejeli od zdravstvenega delavca.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja tega zdravila bodo v času njegovega jemanja rezultati preiskav urina pozitivni za sladkor.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, saj ga pri teh bolnikih niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Synjardy

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Synjardy. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Synjardy prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Synjardy. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- zdravila, ki povečajo nastanek urina (diuretik), saj lahko zdravilo Synjardy poveča tveganje za pretirano izgubo tekočine. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Synjardy. Možni znaki pretirane izgube tekočine iz telesa so naštetih v poglavju 4, »Možni neželeni učinki«;
- druga zdravila, ki zmanjšujejo količino krvnega sladkorja, kot so insulin ali »sulfonilsečninska« zdravila. Vaš zdravnik bo morda zmanjšal odmerek teh zdravil, da prepreči pojav prenizke ravni krvnega sladkorja (hipoglikemija).
- cimetidin, zdravilo za zdravljenje želodčnih težav;
- bronhodilatatorje (agonisti beta-2), ki se uporabljajo za zdravljenje astme;
- kortikosteroide (peroralne, inhalacijske ali v obliki injekcij), ki se uporabljajo za zdravljenje vnetij pri boleznih, kot sta astma in artritis;
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in ali zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib);
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II);
- zdravila, ki vsebujejo alkohol (glejte poglavje "Zdravilo Synjardy skupaj z alkoholom");
- jodirana kontrastna sredstva (ki jih lahko prejmete pri rentgenskem slikanju, glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Zdravilo Synjardy skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Synjardy ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ne jemljite zdravila Synjardy, če ste noseči. Ni znano, ali zdravilo Synjardy škoduje nerojenemu otroku.

Metformin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Ni znano, ali se empagliflozin izloča v materino mleko. Ne jemljite zdravila Synjardy, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Synjardy ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Jemanje tega zdravila skupaj z zdravili, imenovanimi sulfonilsečnine, ali z insulinom lahko povzroči znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemijo), ki lahko povzroči simptome, kot so tresenje, znojenje in spremembe vida, in lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste med jemanjem zdravila Synjardy omotični, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji.

3. Kako jemati zdravilo Synjardy

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Količina zdravila Synjardy, ki jo boste jemali, bo lahko različna, kar je odvisno od vašega stanja in odmerkov antidiabetikov, ki jih trenutno jemljete. Zdravnik vam bo ustrezno prilagodil odmerek in vam natančno povedal, katero jakost zdravila morate jemati.

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat dnevno. Zdravnik vam bo pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Synjardy običajno predpisal jakost zdravila, s katero boste dobili enak odmerek metformina, ki ga trenutno že prejimate (850 mg ali 1.000 mg dvakrat na dan), in najnižji odmerek empagliflozina (5 mg dvakrat na dan). Če obe zdravili prejimate ločeno, bo zdravnik pri vas zdravljenje začel s tabletami zdravila Synjardy, s katerimi boste prejeli enak odmerek obeh zdravil. Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo morda zdravnik predpisal manjši odmerek.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite celo z vodo.
- Tablete zaužijte ob jedi, da zmanjšate možnost pojava želodčnih težav.
- Tableto zaužijte dvakrat dnevno.

Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo Synjardy skupaj z drugim antidiabetičnim zdravilom. Ne pozabite, da morate jemati vsa zdravila tako, kot vam je naročil zdravnik, da bo njihovo delovanje za vaše zdravje najboljše. Zdravnik bo morda moral prilagoditi vaše odmerke, da bo zagotovil ustrezen nadzor krvnega sladkorja.

Dieta in telesna aktivnost vašemu telesu pomagata bolje porabiti krvni sladkor. Pomembno je, da med jemanjem zdravila Synjardy ostanete na dieti in ste še naprej telesno aktivni, kot vam je priporočil zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Synjardy, kot bi smeli

Če ste vzeli večje število tablet zdravila Synjardy, kot bi smeli, se lahko pri vas pojavi laktacidoza. Simptomi laktacidoze so nespecifični, na primer močna slabost ali siljenje na bruhanje, bruhanje, trebušne bolečine z mišičnimi krči, splošno slabo počutje z izrazito utrujenostjo in oteženo dihanje. Dodatna simptoma sta znižana telesna temperatura in zmanjšan srčni utrip. **Če se pri vas pojavijo ti simptomi, boste morda potrebovali takojšnje bolnišnično zdravljenje, saj lahko laktacidoza vodi v komo. Takoj prenehajte jemati to zdravilo in se obrnite na zdravnika ali takoj pojdite v bolnišnico (glejte poglavje 2). Pakiranje zdravila vzemite s seboj.**

Če ste pozabili vzeti zdravilo Synjardy

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če se spomnite, ko je že čas za naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in nadaljujte z jemanjem po običajnem razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali jemati zdravilo Synjardy

Ne prenehajte jemati zdravila Synjardy, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če boste zdravilo Synjardy prenehali jemati, se bodo ravni krvnega sladkorja morda povišale.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Laktacidoza, zelo redka (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

Zdravilo Synjardy lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Synjardy in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.

Diabetična ketoacidoza, redka (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

To so znaki diabetične ketoacidoze (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«):

- povišane ravni “ketonskih teles” v urinu ali krvi
- hitra izguba telesne mase
- slabost ali bruhanje
- bolečine v želodcu
- prekomerna žeja
- hitro in globoko dihanje
- zmedenost
- neobičajna zaspanost ali utrujenost
- sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja.

Pojavijo se lahko ne glede na raven glukoze v krvi. Zdravnik se lahko odloči za začasno ali dokončno prekinitev zdravljenja z zdravilom Synjardy.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Nizek krvni sladkor (hipoglikemija), pojavi se zelo pogosto (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Če jemljete zdravilo Synjardy skupaj s še enim zdravilom, ki lahko zniža krvni sladkor, kot je sulfonilsečnina ali insulin, je vaše tveganje za nizek krvni sladkor večje. Znaki nizkega krvnega sladkorja lahko vključujejo:

- tresenje, znojenje, občutek tesnobe ali zmedenosti, hiter srčni utrip
- pretirana lakota, glavobol

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako lahko zdravite nizke ravni krvnega sladkorja in kaj morate narediti, če se pojavi kateri od zgornjih znakov. Če imate znake nizkega krvnega sladkorja, pojejte tablete z glukozo, prigrizek z veliko sladkorja ali popijte sadni sok. Če lahko, si izmerite krvni sladkor, in počivajte.

Okužbe sečil, pojavijo se pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Znaki okužbe sečil so:

- pekoč občutek pri uriniranju
- moten urin
- bolečina v predelu medenice ali sredine hrbta (če so okužene ledvice)

Nuja po uriniranju ali pogostejše uriniranje sta lahko posledica načina delovanja zdravila Synjardy, vendar sta lahko tudi znak okužbe sečil, zato se morate z zdravnikom posvetovati tudi, če se število teh simptomov poveča.

Dehidracija, pojavi se občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Znaki dehidracije niso specifični, vendar lahko vključujejo:

- neobičajno žejo
- občutek prazne glave ali omotičnost pri vstajanju
- omedlevico ali izgubo zavesti

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med jemanjem zdravila Synjardy:

Zelo pogosti

- občutek slabosti (navzea), bruhanje
- driska ali trebušne bolečine
- izguba teka

Pogosti

- glivična okužba spolovil (vaginalna kandidoza)
- večje količine seča od običajnih ali potreba po pogostejšem uriniranju

- srbečica
- spremembe v okušanju
- žeja
- krvni testi lahko pokažejo spremembe ravni maščob v krvi (holesterol)

Občasni

- težje praznjenje sečnega mehurja ali bolečina pri praznjenju sečnega mehurja
- krvni testi lahko pokažejo spremembe, povezane z delovanjem ledvic (kreatinin ali sečnina)
- krvni testi lahko pokažejo povišane vrednosti rdečih krvnih celic (hematokrit)

Zelo redki

- znižana raven vitamina B12 v krvi
- nenormalni izvidi testov delovanja jeter, vnetje jeter (hepatitis)
- pordelost kože (eritem) ali srbeč izpuščaj (koprivnica)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Synjardy

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali so na njej vidni znaki odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Synjardy

Učinkovini sta empagliflozin in metformin.

Ena filmsko obložena tableta Synjardy 5 mg/850 mg (tableta) vsebuje 5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

Ena filmsko obložena tableta Synjardy 5 mg/1000 mg (tableta) vsebuje 5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Ena filmsko obložena tableta Synjardy 12,5 mg/850 mg (tableta) vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.

Ena filmsko obložena tableta Synjardy 12,5 mg/1000 mg (tableta) vsebuje 12,5 mg empagliflozina in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Druge sestavine zdravila so:

- Jedro tablete: koruzni škrob, kopovidon, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat;
- Filmska obloga: hipromeloza, makrogol 400, titanov dioksid (E171), smukec.
Zdravilo Synjardy 5 mg/850 mg in zdravilo Synjardy 5 mg/1000 mg tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172). Zdravilo Synjardy 12,5 mg/850 mg in zdravilo Synjardy 12,5 mg/1000 mg tablete vsebujejo tudi črni (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Synjardy in vsebina pakiranja

Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete so rumenkasto bele, ovalne, bikonveksne tablete. Na eni strani imajo oznako "S5" in logotip podjetja Boehringer Ingelheim, na drugi strani pa oznako "850". Tableta je dolga 19,2 mm in široka 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete so rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne tablete. Na eni strani imajo oznako "S5" in logotip podjetja Boehringer Ingelheim, na drugi strani pa oznako "1000". Tableta je dolga 21,1 mm in široka 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete so rožnato bele, ovalne, bikonveksne tablete. Na eni strani imajo oznako "S12" in logotip podjetja Boehringer Ingelheim, na drugi strani pa oznako "850". Tableta je dolga 19,2 mm in široka 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete so temno rjavkasto vijoličaste, ovalne, bikonveksne tablete. Na eni strani imajo oznako "S12", in logotip podjetja Boehringer Ingelheim, na drugi strani pa oznako "1000". Tableta je dolga 21,1 mm in široka 9,7 mm.

Tablete so na voljo v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz PVC/PVDC/aluminija. Velikosti pakiranja so po 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta in skupna pakiranja, ki vsebujejo 120 (2 enoti po 60 x 1), 180 (2 enoti po 90 x 1) in 200 (2 enoti po 100 x 1) filmsko obloženih tablet.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) se uporabljajo poleg prehrane in telesne vadbe pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili za sladkorno bolezen.

Marca 2016 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kanagliflozinom obvestil agencijo EMA o približno dvakratnem povečanju števila amputacij spodnjih okončin pri preiskovancih, zdravljenih s kanagliflozinom, v primerjavi s placebom v potekajoči študiji kardiovaskularnih dogodkov CANVAS, ki jo sponzorira imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Poleg tega je analiza potekajoče ledvične študije CANVAS-R, ki vključuje podobno populacijo kot študija CANVAS, pokazala številčno neravnovesje v zvezi z amputacijami.

Glede na informacije, ki jih je prejela agencija EMA, je neodvisni odbor za spremljanje podatkov za študiji CANVAS in CANVAS-R, ki ima dostop do nezakritih kardiovaskularnih izidov in podatkov o varnosti, priporočil, da se študija nadaljuje, da je treba uvesti ukrepe za zmanjševanje tega morebitnega tveganja in da je treba udeležence o tveganju ustrezno obvestiti.

Evropska komisija je 15. aprila 2016 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004. Odbor PRAC je bil zaprosen, da oceni vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo kanagliflozin. Ugotoviti je moral, ali gre za učinek razreda zdravil, in do 31. marca 2017 izdati priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti, in o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe teh zdravil.

Dne 2. maja 2016 so z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce slednje obvestili, da so v kliničnem preskušanju s kanagliflozinom opazili dvakrat večjo pojavnost amputacij spodnjih okončin (zlasti prstov). Poleg tega so poudarili, da je potrebno svetovati bolnikom o pomenu rutinske preventivne nege stopal. V sporočilu so zdravstvene delavce prosili, naj pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki napovedujejo amputacijo, razmislijo o prekinitvi zdravljenja.

Nadalje je odbor PRAC menil, da učinka razreda zdravil ni mogoče izključiti, ker imajo vsi zaviralci SGLT2 enak mehanizem delovanja, ker morebitni mehanizem, ki vodi do povečanega tveganja za amputacijo, ni znan in ker osnovnega vzroka, značilnega samo za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, ta trenutek ni mogoče določiti. Zato je Evropska komisija dne 6. julija 2016 zahtevala podaljšanje trenutnega postopka in vanj vključila vsa odobrena zdravila iz razreda zaviralcev SGLT2.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Potem ko je odbor PRAC pregledal vse razpoložljive podatke, je menil, da naraščajoče število podatkov o amputacijah v preskušanih CANVAS in CANVAS-R potrjujejo obstoj povečanega tveganja za amputacije pri kanagliflozinu. Ni namreč verjetno, da je razlika v tveganju za amputacijo, opažena pri kanagliflozinu v primerjavi s placebom, naključen izsledek. Odbor PRAC je menil tudi, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo omejitve pri zbiranju podatkov.

Odbor PRAC je prav tako menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilom, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda. Vsi člani razreda imajo enak način delovanja in osnovni mehanizem, ki bi bil specifičen za kanagliflozin, ni potrjen. Mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, torej še ni jasen.

Odbor PRAC je opozoril tudi, da se je povečano tveganje za amputacijo do zdaj pokazalo samo pri kanagliflozinu. Za dapagliflozin še vedno poteka velika študija kardiovaskularnih izidov (DECLARE),

v zaključeni veliki študiji kardiovaskularnih dogodkov z empagliflozinom (EMPA-REG) pa amputacij niso sistematično beležili. Zato trenutno ni mogoče ugotoviti, ali je povečano tveganje za amputacijo učinek razreda zdravil ali ne.

Z upoštevanjem vseh predloženih podatkov in zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zgoraj navedenih zdravil ostaja pozitivno, vendar je menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za vse odobrene zaviralce SGLT2, in sicer je treba dodati informacije o tveganju za amputacije na spodnjih okončinah, v načrt za obvladovanje tveganja pa je treba vključiti dodatne farmakovigilancijske dejavnosti. V skladu z načrti bosta študiji CANVAS in CANVAS-R zaključeni leta 2017, študiji CREDENCE in DECLARE pa leta 2020. Končna analiza teh študij bo po razkritju zagotovila več informacij o razmerju med tveganji in koristmi zaviralcev SGLT2, zlasti o tveganju za amputacije spodnjih okončin.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravila, navedena v Prilogi A;
- odbor PRAC je proučil vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v povezavi s tveganjem za amputacijo spodnjih okončin pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukočnih koprenašalcev 2 (SGLT2) zaradi sladkorne bolezni tipa 2;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o amputacijah iz preskušanj CANVAS in CANVAS-R potrjujejo, da zdravljenje s kanagliflozinom lahko prispeva k povečanemu tveganju za amputacijo spodnjih okončin, predvsem prstov;
- odbor PRAC je prav tako menil, da mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, še ni jasan;
- odbor PRAC je menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilu, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda;
- odbor PRAC je opozoril, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo določene omejitve pri zbiranju podatkov o teh dogodkih;
- odbor PRAC je zato menil, da je tveganje morda morebiten učinek razreda zdravil;
- ker poleg splošnih dejavnikov tveganja za amputacijo ni bilo mogoče določiti specifičnih dejavnikov tveganja, ki bi prispevali k dogodkom, je odbor PRAC priporočil, da je treba bolnikom svetovati rutinsko preventivno nego stopal in vzdrževanje primerne hidracije kot splošen nasvet za preprečevanje amputacije;
- odbor PRAC je torej menil, da je treba tveganje za amputacijo spodnjih okončin vključiti v informacije o zdravilu za vsa zdravila, navedena v Prilogi A, z opozorilom za zdravstvene delavce in bolnike o pomenu rutinske preventivne nege stopal. Opozorilo za kanagliflozin vključuje tudi informacije o tem, da je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki napovedujejo amputacijo, razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Za kanagliflozin so bile amputacije spodnjih okončin (zlasti prstov) kot neželeni učinek že vključene v informacije o zdravilu;
- odbor PRAC je menil tudi, da je treba zbrati dodatne informacije o amputacijah, in sicer z ustreznimi obrazci za poročila o primerih v kliničnih preskušanjih, vprašalniki za spremljanje primerov v obdobju trženja, uporabo seznamov prednostnih izrazov MedDRA za znake, ki napovedujejo amputacijo, in ustreznimi metaanalizami velikih študij, vključno s študijami kardiovaskularnih izidov. Vse načrte za obvladovanje tveganja je treba ustrezno posodobiti prek ustrezne vloge za spremembo, ki jo je treba predložiti najpozneje en mesec po sklepu Evropske komisije.

Posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zaviralec SGLT2 in so navedena v Prilogi A, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu ter dodatne farmakovigilancijske dejavnosti, vključene v načrt za obvladovanje tveganja.

Odbor PRAC je zato priporočil, da je potrebna sprememba pogojev dovoljenj za promet z zgornjimi zdravili, ki so navedena v Prilogi A, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

Mnenje CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy.