

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete  
Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete  
Svaka tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
Svaka tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete  
Žućkasto bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S5“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „850“ na drugoj strani (duljina tablete: 19,2 mm, širina tablete: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
Smečkasto žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S5“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „1000“ na drugoj strani (duljina tablete: 21,1 mm, širina tablete: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete  
Roskasto bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S12“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „850“ na drugoj strani (duljina tablete: 19,2 mm, širina tablete: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete  
Tamnosmečkasto ljubičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „S12“ i logom Boehringer Ingelheim utisnutima na jednoj te oznakom „1000“ na drugoj strani (duljina tablete: 21,1 mm, širina tablete: 9,7 mm).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Synjardy je indiciran u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi kako bi se poboljšala regulacija glikemije

- u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija uz njihovu maksimalnu podnošljivu dozu metformina kao monoterapije
- u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija metforminom u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze u krvi, uključujući inzulin (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1. za dostupne podatke o različitim kombinacijama)
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom empagliflozina i metformina kao odvojenim tabletama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

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

*U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija metforminom kao monoterapijom ili metforminom u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze u krvi, uključujući inzulin*

U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija uz metformin kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze u krvi, uključujući inzulin, preporučena početna doza lijeka Synjardy mora osigurati 5 mg empagliflozina dvaput dnevno (dnevna doza 10 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. U bolesnika koji podnose ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 10 mg i koji trebaju bolju regulaciju glikemije, doza se može povećati na ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 25 mg.

Kada se Synjardy primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom, može biti potrebna niža doza sulfonilureje i/ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

*Za bolesnike koji prelaze s odvojenih tableta empagliflozina i metformina*

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

Za različite doze metformina, Synjardy je dostupan u jačinama od 5 mg empagliflozina plus 850 mg metforminklorida, 5 mg empagliflozina plus 1000 mg metforminklorida, 12,5 mg empagliflozina plus 850 mg metforminklorida i 12,5 mg empagliflozina plus 1000 mg metforminklorida.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min.) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

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

##### *Starije osobe*

Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenjem njegove djelotvornosti. Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici su podložniji smanjenoj funkciji bubrega, Synjardy je potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika.

Praćenje funkcije bubrega je nužno kako bi se spriječila laktacidoza povezana s metforminom, naročito u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U bolesnika u dobi od 75 i više godina potrebno je uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Zbog ograničenog terapijskog iskustva s empagliflozinom u bolesnika u dobi od 85 i više godina, ne preporučuje se započinjanje terapije u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Synjardy u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

#### Način primjene

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička pretkoma.
- Zatajenje ili disfunkcija bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min.).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (naročito akutna bolest ili pogoršanje kronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka.
- Oštećenje jetre, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Općenito

Synjardy se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

#### Dijabetička ketoacidoza

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

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

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

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

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

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

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

Sigurnost i djelotvornost empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisi ustanovljene te se empagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima.

### Laktacidoza

Laktacidoza je vrlo rijetka, ali ozbiljna (visoka smrtnost u odsutnosti hitnog liječenja) metabolička komplikacija, koja se može javiti uslijed nakupljanja metformina. Prijavljeni slučajevi laktacidoze u bolesnika na metforminu prvenstveno su se pojavili u dijabetičara sa zatajenjem bubrega ili akutnim pogoršanjem funkcije bubrega. Potreban je poseban oprez u situacijama kada je moguće oštećenje funkcije bubrega, na primjer u slučaju dehidracije (teška dijareja ili povraćanje) ili kada se počinje antihipertenzivna ili diuretska terapija te kada se počinje terapija nesteroidnim protuupalnim lijekom. U navedenim akutnim stanjima potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina.

Radi izbjegavanja laktacidoze potrebno je uzeti u obzir druge povezane faktore rizika poput slabo kontroliranog dijabetesa, ketoze, produljenog gladovanja, prekomjernog unosa alkohola, oštećenja funkcije jetre i bilo kojeg stanja povezanog s hipoksijom (poput dekompenziranog zatajenja srca, akutnog infarkta miokarda) (vidjeti dio 4.3).

Rizik od laktacidoze mora se uzeti u obzir kod nespecifičnih znakova poput grčeva u mišićima, probavnih poremećaja kao što su bol u abdomenu i teška astenija. Potrebno je uputiti bolesnike da odmah obavijeste liječnike o tim znakovima ako se pojave, naročito ako su bolesnici ranije dobro podnosili Synjardy. Potrebno je barem privremeno prekinuti primjenu Synjardya dok se situacija ne razjasni. Potom treba raspraviti ponovno uvođenje Synjardya uzimajući u obzir omjer koristi i rizika iza pojedinog bolesnika, kao i funkciju bubrega.

### Dijagnoza

Laktacidoza se odlikuje acidoznom dispnejom, boli u abdomenu i hipotermijom nakon čega slijedi koma. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižena pH vrijednost u krvi, razina laktata u plazmi iznad 5 mmol/l, te povećani anionski procjep i omjer laktat/piruvat. U slučaju laktacidoze, bolesnika je potrebno odmah hospitalizirati (vidjeti dio 4.9).

Liječnici moraju upozoriti bolesnike na rizik i simptome laktacidoze.

### Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenjem njegove djelotvornosti. Metformin se izlučuje putem bubrega. Stoga je potrebno odrediti vrijednosti kreatinina u serumu prije započinjanja liječenja te redovito nakon toga:

- najmanje jedanput godišnje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega
- najmanje dva do četiri puta godišnje u bolesnika s vrijednostima kreatinina u serumu pri gornjoj granici normale i u starijih osoba

Smanjena funkcija bubrega u starijih bolesnika je česta i asimptomatska. Potreban je poseban oprez u situacijama kada je moguće oštećenje funkcije bubrega, na primjer u slučaju dehidracije ili kada se počinje antihipertenzivna ili diuretska terapija ili kada se počinje terapija nesteroidnim protuupalnim lijekom.

U tim se slučajevima također preporučuje provjera funkcije bubrega prije započinjanja liječenja Synjardym.

### Funkcija srca

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

### Oštećenje jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedični odnos između empagliflozina i oštećenja jetre nije ustanovljen.

### Primjena jodiranog kontrastnog sredstva

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih materijala u radiološkim ispitivanjima može dovesti do zatajenja bubrega. To može inducirati nakupljanje metformina te povećati rizik laktacidoze. Stoga se liječenje ovim lijekom mora prekinuti prije ili za vrijeme pretrage i ne smije se ponovo započeti najmanje 48 sati nakon toga, i to samo kada se funkcija bubrega ponovno ocijeni te ako se nije dodatno pogoršala (vidjeti dio 4.5).

### Kirurški zahvat

Budući da ovaj lijek sadrži metformin, liječenje se mora obustaviti 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata u općoj, spinalnoj ili periduralnoj anesteziji. Liječenje se obično smije nastaviti 48 sati nakon kirurškog zahvata, te tek nakon što se funkcija bubrega ponovno ocijenila normalnom.

### Rizik od deplecije volumena

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

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

### Infekcije mokraćnog sustava

Sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaj bila je veća u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom 10 mg uz osnovnu terapiju metforminom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ili liječeni empagliflozinom 25 mg uz osnovnu terapiju metforminom (vidjeti dio 4.8). Komplikirana infekcija mokraćnog sustava (npr. pijelonefritis ili urosepsa) javila se sa sličnom učestalošću u bolesnika liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebo. Međutim, u bolesnika s komplikiranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja.

## Starije osobe

Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi od 85 i više godina je ograničeno. Ne preporučuje se započinjanje terapije u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

## Zatajenje srca

Iskustvo s I-II stupnjem prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji je ograničeno, te u kliničkim ispitivanjima ne postoje iskustva primjene empagliflozina u bolesnika III-IV stupnja prema NYHA klasifikaciji.

## Laboratorijska ispitivanja mokraće

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

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

### Empagliflozin

#### Farmakodinamičke interakcije

##### *Diuretici*

S obzirom da Synjardy sadrži empagliflozin, može pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje te može povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

##### *Inzulin i inzulinski sekretagozi*

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

#### Farmakokinetičke interakcije

##### *Učinci drugih lijekova na empagliflozin*

Podaci *in vitro* sugeriraju da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija pomoću uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozin je supstrat humanih prijenosnika za unos OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne OAT1 i OCT2. Empagliflozin je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

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

Učinak indukcije UGT-a na empagliflozin nije ispitan. Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje poznatim induktorima enzima UGT zbog potencijalnog rizika smanjene djelotvornosti.

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

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

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

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

#### *Učinci empagliflozina na druge lijekove*

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

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

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

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

### Metformin

#### Kombinacije koje se ne preporučuju

Postoji povećani rizik od laktacidoze pri akutnom trovanju alkoholom (naročito u slučaju gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja jetre zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dio 4.4.)). Potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Kationske tvari koje se izlučuju putem bubrežne tubularne sekrecije (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom tako da se natječu za zajedničke bubrežne tubularne prienosne sustave.

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih materijala u radiološkim ispitivanjima može dovesti do zatajenja bubrega. To može inducirati nakupljanje metformina i može povećati rizik od laktacidoze. Stoga je potrebno prekinuti primjenu ovog lijeka prije ili u vrijeme pretrage, te se lijek smije ponovno uvesti najmanje 48 sati nakon toga i tek nakon što se funkcija bubrega ponovo ocijenila i nije se dodatno pogoršala (vidjeti dio 4.4).

#### Kombinacija čija primjena zahtijeva mjere opreza pri uporabi

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemskim ili lokalnim putem), beta-2 agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Potrebno je obavijestiti bolesnika i provoditi češće kontrole glukoze u krvi, naročito na početku liječenja takvim lijekovima. Prema potrebi, potrebno je prilagoditi dozu antihiperglikemijskog lijeka tijekom terapije drugim lijekom te nakon prekida njegove primjene.



### *Inzulin i inzulinski sekretagozi*

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

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

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

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

### Dojenje

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

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 7052 bolesnika s šećernom bolešću tipa 2 bilo liječeno u kliničkim ispitivanjima kojima se ocjenjivala sigurnost primjene empagliflozina kao dodatka metforminu, od čega je 4740 bolesnika bilo liječeno empagliflozinom kao dodatkom metforminu.

Placebom kontrolirana dvostruko slijepa ispitivanja izloženosti u trajanju od 18 do 24 tjedna uključivala su 3456 bolesnika, od kojih je 1271 bilo liječeno empagliflozinom 10 mg kao dodatkom metforminu, a 1259 je liječeno empagliflozinom 25 mg kao dodatkom metforminu. Najčešće prijavljeni štetni događaji u kliničkim ispitivanjima bili su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom

i/ili sulfonilurejom, infekcije mokraćnog sustava, infekcije genitalnog trakta i pojačano mokrenje (vidjeti opis odabranih nuspojava). Nisu identificirane dodatne nuspojave u kliničkim ispitivanjima empagliflozina kao dodatka metforminu u usporedbi s nuspojavama pojedinačnih komponenata.

### Tablični popis nuspojava

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

Tablica 1: Nuspojave prijavljene u placebo kontroliranim ispitivanjima

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Vrlo rijetko</b>
<i>Infekcije i infestacije</i>		Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije <sup>1, 2</sup> Infekcija mokraćnog sustava <sup>1, 2</sup>			
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hipoglikemija (u kombiniranoj primjeni sa sulfonilurejom ili inzulinom) <sup>1</sup>			Dijabetička ketoacidoza <sup>a, b</sup>	Laktacidoza <sup>3</sup> Deficijencija vitamina B12 <sup>3, 4</sup>
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Poremećaj osjeta okusa <sup>3</sup>			
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Deplecija volumena <sup>1, 2</sup>		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Gastrointestinalni simptomi <sup>3, 5</sup>				
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>					Abnormalni nalazi pretrage jetrene funkcije <sup>3</sup> Hepatitis <sup>3</sup>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Svrbež (generalizirani)			Eritem <sup>3</sup> Urtikarija <sup>3</sup>
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Pojačano mokrenje <sup>1, 2</sup>	Dizurija <sup>2</sup>		

<sup>1</sup>Za dodatne informacije vidjeti niže navedene odjeljke

<sup>2</sup>Identificirane nuspojave monoterapije empagliflozinom

<sup>3</sup>Identificirane nuspojave monoterapije metforminom

<sup>4</sup>Dugotrajno liječenje metforminom bilo je povezano sa smanjenom apsorpcijom vitamina B12 što vrlo rijetko može rezultirati klinički značajnom deficijencijom vitamina B12 (npr. megaloblastična anemija).

<sup>5</sup> Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka apetita najčešće se javljaju tijekom započinjanja terapije i u većini slučajeva spontano nestaju.

<sup>a</sup> podatak iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>b</sup> vidjeti dio 4.4

## Opis odabranih nuspojava

### Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnom liječenju u odgovarajućim ispitivanjima.

#### *Općenito*

Učestalost bolesnika s hipoglikemijskim događajima bila je slična uz empagliflozin i placebo kao dodatkom metforminu. Povećana učestalost je zabilježena kada je empagliflozin primjenjivan kao dodatak metforminu i sulfonilureji (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %) ili kao dodatak metforminu ili inzulinu (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 %, placebo 34,7 %).

#### *Teška hipoglikemija (hipoglikemija koja zahtijeva pomoć)*

Učestalost bolesnika s događajima teške hipoglikemije bila je niska (< 1 %) i slična uz empagliflozin i placebo kao dodatkom metforminu. Događaji teške hipoglikemije pojavili su se u 0,5 % bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg, 0 % bolesnika liječenih empagliflozinom 25 mg i 0,5 % bolesnika koji su primali placebo kao dodatak metforminu ili inzulinu. Niti jedan bolesnik nije imao događaj teške hipoglikemije u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom.

### Infekcije mokraćnog sustava

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

### Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije

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

### Pojačano mokrenje

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

### Delecija volumena

Sveukupna učestalost delecije volumena (uključujući prethodno definirane izraze sniženja krvnog tlaka (izmjereno ambulantno), sniženja sistoličkog krvnog tlaka, dehidracije, hipotenzije, hipovolemije, ortostatske hipotenzije i sinkope) bila je niska u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin: 0,6 % za empagliflozin 10 mg, 0,3 % za empagliflozin 25 mg i 0,1 % za placebo. Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja

može utjecati na hidracijski status u bolesnika u dobi od 75 i više godina. U bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina događaji deplecije volumena prijavljeni su u jednog bolesnika liječenog empagliflozinom 25 mg kao dodatkom terapiji metforminom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

#### Empagliflozin

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

#### Metformin

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

### Terapija

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Empagliflozin

Empagliflozin je reverzibilni, visoko potentni ( $IC_{50}$  iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni inhibitor SGLT2. Empagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva te je 5000 puta selektivniji za SGLT2 naspram SGLT1, glavnog prijenosnika odgovornog za apsorpciju glukoze u crijevu. SGLT2 je visoko izražen u bubrezima, dok u drugim tkivima nije prisutan ili je vrlo nizak. Kao glavni prijenosnik odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbira veća količina glukoze.

Empagliflozin poboljšava regulaciju glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na način da smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminira pomoću tog glukuretskog mehanizma ovisna je o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija SGLT2 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze u mokraću.

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

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

### Metformin

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

Metformin može djelovati putem triju mehanizama:

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

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

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

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno je bilo liječeno 4 704 bolesnika s šećernom bolešću tipa 2 u 7 dvostruko slijepih, placebom ili aktivno kontroliranih kliničkih ispitivanja u minimalnom trajanju od 24 tjedna, od kojih je 1 109 bolesnika primalo empagliflozin 10 mg, a njih 1 863 empagliflozin 25 mg kao dodatak terapiji metforminom. Od toga je ukupno 530 bolesnika primalo empagliflozin kao dodatak metforminu plus inzulin od čega je 266 bolesnika bilo liječeno empagliflozinom 10 mg, a njih 264 empagliflozinom 25 mg.

Liječenje empagliflozinom u kombinaciji s metforminom sa ili bez drugih antidijabetika (pioglitazona, sulfonilureje, inhibitora enzima DPP-4 i inzulina) dovelo je do klinički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA<sub>1c</sub>, glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG), tjelesne težine, te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Primjena empagliflozina 25 mg rezultirala je većim udjelom bolesnika koji su postigli ciljne vrijednosti HbA<sub>1c</sub> niže od 7 % i manjim brojem bolesnika koji su trebali dodatno liječenje u cilju postizanja zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*) u usporedbi s primjenom empagliflozina 10 mg i placeba. U bolesnika u dobi 75 i više godina, brojčano manja sniženja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> opažena su pri liječenju empagliflozinom. Viša početna vrijednost HbA<sub>1c</sub> bila je povezana s većim sniženjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub>.

*Empagliflozin kao dodatak metforminu, sulfonilureji, pioglitazonu*

Empagliflozin kao dodatak metforminu, metforminu i sulfonilureji ili pioglitazonu i metforminu rezultirao je statistički značajnim ( $p < 0,0001$ ) sniženjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i smanjenjem tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 2). Nadalje, došlo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG-a, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovih ispitivanja, sniženje vrijednosti HbA<sub>1c</sub>, tjelesne težine i krvnog tlaka bilo je održano do 76. tjedna.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti 24-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja

<b>Dodatak terapiji metforminom<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (prosječna)	7,90	7,94	7,86
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (prosječna)	79,73	81,59	82,21
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>Sistolički krvni tlak (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Početna vrijednost (prosječna)	128,6	129,6	130,0
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95 % CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Dodatak terapiji metforminom i sulfonilurejom<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (prosječna)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202

<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (prosječna)	76,23	77,08	77,50
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>Sistolički krvni tlak (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Početna vrijednost (prosječna)	128,8	128,7	129,3
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95 % CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Dodatak terapiji pioglitazonom +/- metformin<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (prosječna)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 %<sup>2</sup></b>			
N	124	125	127
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (prosječna)	79,45	79,44	80,98
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
<b>Sistolički krvni tlak (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Početna vrijednost (prosječna)	125,5	126,3	126,3
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95 % CI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

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

<sup>b</sup>Analiza podskupina u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (FAS, LOCF)

<sup>1</sup>Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup>Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

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

\* p-vrijednost < 0,0001

\*\* p-vrijednost < 0,01

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

U ispitivanju u kojem su uspoređivane djelotvornost i sigurnost empagliflozina 25 mg naspram glimepirida (do 4 mg na dan) u bolesnika s nezadovoljavajućom regulacijom glikemije na monoterapiji metforminom, svakodnevno liječenje empagliflozinom rezultiralo je superiornim sniženjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (Tablica 3) te klinički značajnim sniženjem vrijednosti FPG u usporedbi s glimepiridom. Svakodnevna primjena empagliflozina rezultirala je statistički značajnim smanjenjem tjelesne težine, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te statistički značajnim nižim udjelom bolesnika s hipoglikemijskim događajima u usporedbi s glimepiridom (2,5 % za empagliflozin, 24,2 % za glimepirid, p < 0,0001).

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u 104. tjednu u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivao empagliflozin naspram glimepirida kao dodatak metforminu<sup>a</sup>

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

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

<sup>b</sup> Do 4 mg glimepirida

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup> Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

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

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

\*\* p-vrijednost < 0,0001



### Dodatak terapiji inzulinom

#### *Empagliflozin kao dodatak inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno*

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

U 18. tjednu empagliflozin je doveo do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebom (Tablica 4).

U 52. tjednu liječenje empagliflozinom je rezultiralo statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i uštedom inzulina u usporedbi s placebom te sniženjem tjelesne težine.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u 18. i 52. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka višekratnim dnevnim dozama inzulina uz istodobnu terapiju metforminom.

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

<sup>a</sup> Analiza podskupine u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (FAS, LOCF)

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

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup> Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

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

\*\* p-vrijednost ≤ 0,0005

\*\* p-vrijednost < 0,005

### Empagliflozin kao dodatak bazalnom inzulinu

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

U 18. tjednu empagliflozin je postigao statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA<sub>1c</sub>. Veći udio bolesnika liječenih empagliflozinom s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % postigao je ciljnu vrijednost < 7 % u usporedbi s placebom (tablica 5).

U 78. tjednu održano je smanjenje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> kao i učinak empagliflozina na uštedu inzulina. Nadalje, terapija empagliflozinom rezultirala je sniženjem vrijednosti FPG-a, tjelesne težine i krvnog tlaka.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u 18. i 78. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu s metforminom<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

\* p-vrijednost < 0,0001

\*\* p-vrijednost ≤ 0,025

### Empagliflozin i linagliptin kao dodatna terapija metforminu

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

sniženja vrijednosti FPG-a i krvnog tlaka. Obje doze dovele su do sličnih statistički značajnih smanjenja tjelesne težine, izraženih u kg i kao postotna promjena. Veći udio bolesnika s početnom vrijednošću  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ , koji su liječeni kombinacijom empagliflozin plus linagliptin, postigli su ciljnu vrijednost  $HbA_{1c} < 7\%$  u usporedbi s linagliptinom 5 mg. Klinički značajna smanjenja vrijednosti  $HbA_{1c}$  održana su tijekom 52 tjedna.

#### Empagliflozin dvaput dnevno naspram jedanput dnevno kao dodatak terapiji metforminom

Djelotvornost i sigurnost liječenja empagliflozinom dvaput dnevno naspram jedanput dnevno (dnevna doza od 10 mg i 25 mg) kao dodatna terapija u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije monoterapijom metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 16 tjedana. Sva liječenja empagliflozinom rezultirala su značajnim sniženjima vrijednosti  $HbA_{1c}$  u odnosu na početnu vrijednost (ukupna srednja vrijednost 7,8 %) nakon 16 tjedana liječenja u usporedbi s placebom. Režimi liječenja dvjema dnevnim dozama empagliflozina uz osnovnu terapiju metforminom doveli su do usporedivih smanjenja vrijednosti  $HbA_{1c}$  naspram režima jednokratnog dnevnog doziranja pri čemu je razlika liječenja u smanjenjima vrijednosti  $HbA_{1c}$  od početne vrijednosti do 16. tjedna iznosila -0,02 % (95 % CI -0,16, 0,13) za empagliflozin 5 mg dvaput dnevno naspram 10 mg jedanput dnevno, te -0,11 % (95 % CI -0,26, 0,03) za empagliflozin 12,5 mg dvaput dnevno naspram 25 mg jedanput dnevno.

#### Kardiovaskularna sigurnost

U prospektivnoj i prethodno specificiranoj metaanalizi neovisno procijenjenih kardiovaskularnih događaja iz 12 kliničkih ispitivanja faze 2 i 3, koja je uključivala 10 036 bolesnika s šećernom bolešću tipa 2, empagliflozin nije povećao kardiovaskularni rizik.

#### Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka

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

#### Bolesnici s početnom vrijednošću $HbA_{1c} \geq 9\%$

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

#### Tjelesna težina

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

#### Krvni tlak

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim krvnim tlakom na različitim antidijabetičkim lijekovima i do dvije antihipertenzivne terapije. Liječenje empagliflozinom jedanput dnevno rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti  $HbA_{1c}$  i 24-satnog srednjeg sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka utvrđenog ambulantnim praćenjem krvnog tlaka (Tablica 6). Liječenje empagliflozinom dovelo je do sniženja sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka mjereno u sjedećem položaju.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu placebo kontroliranog ispitivanja empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nekontroliranim krvnim tlakom<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup>Potpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS)

<sup>1</sup> LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidiabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*)

<sup>2</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub>, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

<sup>3</sup> LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidiabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*) ili promjene pomoćne antihipertenzivne terapije (engl. *antihypertensive rescue therapy*)

<sup>4</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (SKT), početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub>, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

<sup>5</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub>, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

\* p-vrijednost < 0,0001

\*\* p-vrijednost < 0,001

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

### Metformin

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

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s šećernom bolešću u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1 000 bolesnik-godina) naspram samo režima prehrane (43,3 događaja/1 000 bolesnik-godina), p= 0,0023 te naspram skupina liječenih

kombinacijom sa sulfonilurejom i inzulinom u monoterapiji (40,1 događaja/1 000 bolesnik-godina),  $p=0,0034$ ,

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

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Synjardy u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Synjardy

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

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

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

### Empagliflozin

#### Apsorpcija

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

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

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

#### Distribucija

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

#### Biotransformacija

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

#### Eliminacija

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

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega*

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 - < 90 ml/min.) i bolesnika sa zatajenjem bubrega/terminalnim stadijem bolesti bubrega, AUC empagliflozina se povećao za približno 18 %, 20 %, 66 % odnosno 48 % u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega i zatajenjem bubrega/terminalnim stadijem bolesti bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su približno 20 % više u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem klirensa kreatinina, dovodeći do povećanja izloženosti lijeku.

##### *Oštećenje jetre*

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

##### *Indeks tjelesne mase (ITM)*

Na osnovi farmakokinetičke analize populacije, indeks tjelesne mase (ITM) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina. U ovoj analizi procijenjeno je da je AUC bio 5,82 %, 10,4 % i 17,3 % niži u ispitanika s ITM 30, 35 odnosno 45 kg/m<sup>2</sup> u usporedbi s ispitanicima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Spol*

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

### *Rasa*

U farmakokinetičkoj analizi populacije procijenjeno je da je AUC bio 13,5 % viši u Azijata s indeksom tjelesne mase 25 kg/m<sup>2</sup> u usporedbi s ne-Azijatima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Starije osobe*

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

### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanja za određivanje karakteristika farmakokinetike empagliflozina u pedijatrijskih bolesnika nisu provedena.

## Metformin

### Apsorpcija

Nakon oralne doze metformina,  $t_{max}$  je postignut nakon 2,5 sati. Apsolutna bioraspodivnost tablete metformina od 500 mg ili 850 mg iznosila je približno 50-60 % u zdravih ispitanika. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija pronađena u fecesu iznosila je 20-30 %. Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearne. Pri preporučenim dozama metformina i režimima doziranja, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24 do 48 sati te općenito iznose manje od 1 mikrogram/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalne razine metformina u plazmi ( $C_{max}$ ) nisu prekoračivale 5 mikrograma/ml čak niti pri maksimalnim dozama.

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

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

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

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



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

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Empagliflozin i metformin

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

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

#### Empagliflozin

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

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

Empagliflozin nije genotoksičan.

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

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

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

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

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

### Metformin

Neklinički podaci za metformin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti ili reproduktivne toksičnosti. Teratogenost metformina, koja se većinom očitovala kao povećanje broja malformacija skeleta, bila je opažena u štakora soja Wistar Hannover pri dozama od 500 mg/kg/dan, koje odgovaraju 7 puta većoj dozi od maksimalne preporučene ljudske doze metformina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

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

##### Jezgra tablete

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

##### Film ovojnica

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

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

##### Jezgra tablete

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

##### Film ovojnica

hipromeloza  
makrogol 400  
titanijev dioksid (E171)

talk  
željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC/aluminijski perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.  
Veličine pakiranja od 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta te višestruka pakiranja koja sadrže 120 (2 pakiranja od 60 x 1), 180 (2 pakiranja od 90 x 1) i 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

### Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete

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

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

EU/1/15/1003/010  
EU/1/15/1003/011  
EU/1/15/1003/012  
EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014  
EU/1/15/1003/038  
EU/1/15/1003/015  
EU/1/15/1003/016  
EU/1/15/1003/017  
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

## **DODATAK II**

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

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

**DODATAK III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI (perforirani)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Synjardy 5 mg/850 mg tablete  
empagliflozin/metforminklorid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 90 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/850 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI (perforirani)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Synjardy 5 mg/1000 mg tablete  
empagliflozin/metforminklorid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 90 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI (perforirani)**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 90 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI (perforirani)**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

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

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 90 x 1 filmom obloženom tabletom.  
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Njemačka

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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

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

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

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

#### **1. Što je Synjardy i za što se koristi**

Synjardy je lijek za liječenje šećerne bolesti koji sadrži dvije djelatne tvari koje se nazivaju empagliflozin i metformin.

- Empagliflozin djeluje blokiranjem proteina u bubrezima koji se naziva suprijenosnik natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2). SGLT2 sprječava gubitak glukoze (šećera u krvi) putem mokraćne tako što apsorbira glukozu u krvotok dok se krv filtrira u bubrezima. Blokiranjem tog proteina ovaj lijek dovodi do uklanjanja šećera u krvi putem mokraćne. To pomaže da se snizi razina šećera u krvi, koja je previsoka u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.
- Metformin djeluje na drugačiji način na snižavanje razina šećera u krvi i to uglavnom blokiranjem stvaranja glukoze u jetri.

Synjardy se primjenjuje uz dijetu i tjelovježbu kako bi se liječila šećerna bolest tipa 2 u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) čija se šećerna bolest ne može kontrolirati primjenom metformina kao monoterapije ili kombinacije metformina s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.

Synjardy se također može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima. To mogu biti lijekovi koji se uzimaju kroz usta ili inzulin koji se daje injekcijom.

Uz to se Synjardy može primjenjivati kao alternativa uzimanju empagliflozina i metformina kao pojedinačnih tableta. Ako uzimate ovaj lijek, nemojte nastaviti s odvojenim uzimanjem tableta empagliflozina i metformina kako bi se izbjeglo predoziranje.

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

Što je šećerna bolest tipa 2?

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

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Synjardy

### Nemojte uzimati Synjardy:

- ako ste alergični na empagliflozin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest, primjerice s teškom hiperglikemijom (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, dehidraciju, brzi gubitak tjelesne težine ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari nazvane „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke pretkome. Simptomi uključuju brzi gubitak tjelesne težine, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, brzo i duboko disanje, pospanost ili neobičan miris daha po voću;
- ako ste imali dijabetičku pretkomu;
- ako imate probleme s bubrežima;
- ako imate tešku infekciju kao što je infekcija koja pogađa pluća ili bronhe ili pak bubrege. Teške infekcije mogu dovesti do problema s bubrežima te Vas izložiti riziku od laktacidoze (vidjeti „Upozorenja i mjere opreza“);
- ako ste izgubili puno vode iz tijela (dehidracija), npr. uslijed dugotrajnog ili teškog proljeva ili ako ste povraćali nekoliko puta uzastopce. Dehidracija može dovesti do problema s bubrežima što Vas može izložiti riziku od laktacidoze (vidjeti „Upozorenja i mjere opreza“);
- ako se liječite zbog akutnog zatajenja srca ili ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom (kao što je šok) ili imate poteškoće s disanjem. To može dovesti do nedostatne opskrbe tkiva kisikom i izložiti Vas riziku od laktacidoze (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“);
- ako imate probleme s jetrom;
- ako prekomjerno pijete alkohol, bilo svakodnevno ili tek povremeno (vidjeti dio „Synjardy i alkohol“).

### Upozorenja i mjere opreza

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

- ako imate „šećernu bolest tipa 1“ - ovaj tip bolesti obično se javlja u mlađoj životnoj dobi i kada Vaše tijelo ne stvara nimalo inzulina;
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za insulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako imate 75 ili više godina, jer pojačano izlučivanje mokraće uslijed djelovanja lijeka može utjecati na ravnotežu tekućina u tijelu i povećati rizik od dehidracije. Mogući znakovi su navedeni u dijelu 4, ‘Moguće nuspojave’, dehidracija;
- ako imate 85 ili više godina, ne smijete početi s uzimanjem lijeka Synjardy;

- ako povraćate, imate proljev ili vrućicu, ili ako ne možete jesti ili piti. Ova stanja mogu uzrokovati dehidraciju. Vaš liječnik može zatražiti prekid primjene lijeka Synjardy sve dok se ne oporavite kako bi se spriječio pretjerani gubitak tjelesne tekućine;
- ako imate ozbiljnu infekciju bubrega ili mokraćnog sustava popraćenu vrućicom. Vaš liječnik može zatražiti prekid primjene lijeka Synjardy sve dok se ne oporavite;
- ako trebate primiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod, na primjer prije rendgenskog snimanja ili skeniranja. Trebat ćete obavijestiti svog liječnika i prekinuti uzimanje ovog lijeka prije ili tijekom rendgenskog snimanja te 2 ili više dana nakon toga ovisno koliko dobro rade Vaši bubrezi. Uzimanje jodiranog kontrastnog sredstva može smanjiti Vašu funkciju bubrega i povećati rizik od nuspojava zbogmetformina. Obavezno se posavjetujte s liječnikom kada možete ponovo započeti liječenje;
- ako ćete biti podvrgnuti kirurškom zahvatu pod anestezijom. Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Synjardy najmanje 48 sati prije planiranog kirurškog zahvata uz opću, spinalnu ili epiduralnu anesteziju te ne započinjati ponovno uzimanje najmanje 48 sati nakon toga. Zbog metformina istodobna primjena anestezije može povećati rizik od nuspojava. Slijedite upute liječnika o prekidu i ponovnom uzimanju lijeka.

### **Molimo obratite pažnju na sljedeći specifičan rizik od laktacidoze.**

Zbog sadržanog metformina Synjardy može prouzročiti vrlo rijetku, ali jako ozbiljnu komplikaciju pod nazivom laktacidoza, naročito ako Vaši bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također se povećava uz nekontrolirani dijabetes, produljeno gladovanje ili unos alkohola, nedostatak tjelesne tekućine (dehidraciju) uslijed teške dijareje ili povraćanja, probleme s jetrom ili druga medicinska stanja u kojima dio tijela nije dostatno opskrbljen kisikom (kao što su to akutne teške bolesti srca). Važno je da se pridržavate unosa lijeka, uputa za prehranu i programa redovite tjelovježbe, jer to može smanjiti rizik od laktacidoze.

Laktacidoza može nastupiti suptilno, a njeni simptomi mogu biti nespecifični kao što su povraćanje, bol u trbuhu (bol u abdomenu) uz grčeve mišića, općeniti osjećaj lošeg stanja uz težak umor i otežano disanje. Daljnji simptomi su snižena tjelesna temperatura i usporeni otkucaji srca.

**Ako iskusite neke od ovih simptoma, morate odmah potražiti medicinsku pomoć, jer laktacidoza može dovesti do kome. Odmah prestanite uzimati Synjardy i smjesta se obratite liječniku ili najbližoj bolnici.**

### **Funkcija bubrega**

Prije nego počnete uzimati ovaj lijek i tijekom njegovog uzimanja, Vaši bubrezi će biti kontrolirani pomoću krvnih pretraga.

### **Glukoza u mokraći**

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

### **Djeca i adolescenti**

Synjardy se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina starosti, jer nije ispitivan u ovih bolesnika.

### **Drugi lijekovi i Synjardy**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli, ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Važno je obavijestiti svog liječnika ako uzimate:

- lijek koji se primjenjuje za uklanjanje vode iz tijela (diuretik), budući da Synjardy može povećati rizik od prekomjernog gubitka tekućine. Vaš liječnik može zatražiti prekid primjene lijeka Synjardy. Mogući znakovi pretjeranog gubitka tekućine iz tijela navedeni su u dijelu 4 'Moguće nuspojave'.
- druge lijekove koji snižavaju razinu šećera u Vašoj krvi poput inzulina ili lijeka „sulfonilureje“. Vaš liječnik će možda htjeti sniziti dozu tih drugih lijekova kako bi se spriječilo da razina šećera u Vašoj krvi ne postane preniska (hipoglikemija).
- cimetidin, lijek za liječenje problema sa želucem.
- bronhodilatatore (beta-2 agoniste) koji se primjenjuju za liječenje astme.



- kortikosteroide (primjena kroz usta, u obliku injekcije ili inhalacijom), koji se primjenjuju za liječenje upale u bolestima poput astme i artritisa.
- lijekove koji sadrže alkohol (vidjeti dio ‘Synjardy i alkohol’).
- jodirana kontrastna sredstva (lijekove koji se primjenjuju tijekom rendgenskog snimanja, vidjeti dio 2 ‘Upozorenja i mjere opreza’).

### **Synjardy i alkohol**

Postoji povećani rizik od laktacidoze nakon prekomjerne konzumacije alkohola (naročito u slučaju gladovanja, pothranjenosti ili bolesti jetre). Stoga, izbjegavajte konzumaciju alkohola i lijekova koji sadrže alkohol dok uzimate Synjardy (vidjeti dio 4, ‘Moguće nuspojave’).

### **Trudnoća i dojenje**

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

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

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

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

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

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

## **3. Kako uzimati Synjardy**

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

### **Koliko lijeka uzeti**

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

Preporučena doza je jedna tableta dvaput dnevno. Vaš će liječnik obično započeti liječenje lijekom Synjardy propisivanjem jačine tablete koja sadrži jednaku dozu metformina koju već uzimate (850 mg ili 1000 mg dvaput dnevno) i najmanju dozu empagliflozina (5 mg dvaput dnevno). Ako već uzimate oba lijeka odvojeno, Vaš će liječnik započeti liječenje tabletama Synjardy koje će sadržavati jednake količine oba lijeka.

### **Uzimanje ovog lijeka**

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

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

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

#### **Ako uzmete više lijeka Synjardy nego što ste trebali**

Ako uzmete više Synjardy tableta nego što ste trebali, možete doživjeti laktacidozu. Simptomi laktacidoze su nespecifični kao što su mučnina ili jako povraćanje, bol u trbuhu uz grčeve mišića, općeniti osjećaj lošeg stanja uz težak umor i otežano disanje. Daljnji simptomi su snižena tjelesna temperatura i usporeni otkucaji srca. **Ako Vam se to dogodi, potrebno Vam je hitno bolničko liječenje, jer laktacidoza može dovesti do kome. Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku ili najbližoj bolnici (vidjeti dio 4). Sa sobom uzmite pakiranje lijeka.**

#### **Ako ste zaboravili uzeti Synjardy**

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

#### **Ako prestanete uzimati Synjardy**

Ne prekidajte uzimanje lijeka Synjardy bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Razina šećera u krvi se može povisiti kada prestanete s uzimanjem lijeka Synjardy.

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

## **4.    Moguće nuspojave**

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

#### **Prestanite uzimati Synjardy i obratite se liječniku što je prije moguće ako primijetite sljedeće ozbiljne ili potencijalno ozbiljne nuspojave:**

**Laktacidoza.** Metformin, jedna od djelatnih tvari ovog lijeka, može izazvati vrlo rijetku (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba), ali ozbiljnu nuspojavu koja se naziva 'laktacidoza'. To je nakupljanje laktatne kiseline u krvi, što može izazvati smrt. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje te se mora bolnički liječiti. Ona osobito pogađa bolesnike čiji bubrezi ne rade kako treba.

Znakovi 'laktacidoze' su:

- mučnina ili jako povraćanje
- povraćanje, bol u trbuhu
- grčevi u mišićima
- teški umor
- otežano disanje

Ako se to dogodi Vama, potrebno Vam je hitno bolničko liječenje, jer laktacidoza može dovesti do kome. Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku ili se javite u najbližu bolnicu. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka.

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

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

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također vidjeti dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“):

- povišene razine „ketonskih tijela” u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu

- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

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

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

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

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

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

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

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

Znakovi infekcije mokraćnog sustava su:

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

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

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

Znakovi dehidracije nisu specifični, ali mogu uključivati:

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

**Druge nuspojave tijekom uzimanja lijeka Synjardy:**

Vrlo često

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

Često

- gljivična infekcija spolnih organa (kandidijaza)
- pojačano mokrenje ili češća potreba za mokrenjem
- svrbež
- promjena osjeta okusa

Manje često

- naprezanje ili bol kod pražnjenja mjehura

Vrlo rijetko

- smanjene razine vitamina B12 u krvi
- abnormalne vrijednosti pretraga jetrenih funkcija, upala jetre (hepatitis)

- crvenilo kože (eritem) ili osip koji svrbi (koprivnjača)

### **Prijavljivanje nuspojava**

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

## **5. Kako čuvati Synjardy**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

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

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Synjardy sadrži**

Djelatne tvari su empagliflozin i metformin.

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

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

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

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

Drugi sastojci su:

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

## **Kako Synjardy izgleda i sadržaj pakiranja**

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

Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete su smečkasto žute, ovalne, bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S5“ i logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani oznaku „1000“.

Tableta je dugačka 21,1 mm i široka 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete su roskasto bijele, ovalne, bikonveksne. Na jednoj strani imaju oznaku „S12“ i logo tvrtke Boehringer Ingelheim, a na drugoj strani oznaku „850“.

Tableta je dugačka 19,2 mm i široka 9,4 mm.

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

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

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

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

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

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

**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

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

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