

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υποκίτρινα έως λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S5» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «850» στην άλλη (μήκος δισκίου: 19,2 mm, πλάτος δισκίου: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφεκίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S5» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «1000» στην άλλη (μήκος δισκίου: 21,1 mm, πλάτος δισκίου: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτού ροζ έως λευκού χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S12» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «850» στην άλλη (μήκος δισκίου: 19,2 mm, πλάτος δισκίου: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρα καστανοϊώδη, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S12» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «1000» στην άλλη (μήκος δισκίου: 21,1 mm, πλάτος δισκίου: 9,7 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Synjardy ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης:

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης μόνο
- σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη, σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα
- σε ασθενείς που είναι ήδη σε αγωγή με τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης σε ξεχωριστά δισκία.

Για τα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με τους συνδυασμούς, την επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο και τα καρδιαγγειακά συμβάντα, και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²)

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται στη βάση του τρέχοντος δοσολογικού σχήματος του ασθενούς, της αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη ημερήσια δόση 10 mg ή 25 mg εμπαγλιφλοζίνης, χωρίς υπέρβαση της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης μετφορμίνης.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη (είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη)

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Synjardy θα πρέπει να παρέχει εμπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές την ημέρα (10 mg ημερήσια δόση) και δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Σε ασθενείς που ανέχονται ημερήσια δόση εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ολική ημερήσια δόση 25 mg εμπαγλιφλοζίνης.

Όταν το Synjardy χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία και/ή με ινσουλίνη, μπορεί να απαιτείται η χρήση μικρότερης δόσης σουλφονουλουρίας και/ή ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5 και 4.8).

Για ασθενείς που αλλάζουν από ξεχωριστά δισκία εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης

Οι ασθενείς που αλλάζουν από ξεχωριστά δισκία εμπαγλιφλοζίνης (10 mg ή 25 mg ολική ημερήσια δόση) και μετφορμίνης σε Synjardy θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης (για τις διαθέσιμες περιεκτικότητες, βλ. παράγραφο 2).

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση, αυτή θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις τη θυμηθεί ο ασθενής· ωστόσο, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση ταυτόχρονα. Σε αυτή την περίπτωση, η δόση που ξέχασε ο ασθενής θα πρέπει να παραλειφθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ως προσθήκη στην καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή, πρέπει να χρησιμοποιείται δόση 10 mg εμπαγλιφλοζίνης την ημέρα σε ασθενείς με eGFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m² (βλ. Πίνακα 1). Επειδή η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης στη μείωση της γλυκαιμίας είναι μειωμένη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς ανύπαρκτη σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, εάν απαιτείται περαιτέρω γλυκαιμικός έλεγχος, θα πρέπει να εξεταστεί η προσθήκη άλλων αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων. Για συστάσεις προσαρμογής της δόσης ανάλογα με τον eGFR ή την CrCl ανατρέξτε στον Πίνακα 1.

Ο eGFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μερφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα του Synjardy, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

Για δοσολογικές συστάσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. υποπαράγραφο για τους παιδιατρικούς ασθενείς παρακάτω.

Πίνακας 1: Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] ή CrCl [ml/min]	Μετφορμίνη	Εμπαγλιφλοζίνη
≥60	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg. Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	Ξεκινήστε με 10 mg. Σε ασθενείς που ανέχονται τα 10 mg και απαιτούν πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 25 mg.
45 έως <60	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Ξεκινήστε με 10 mg. ^β Συνεχίστε με 10 mg σε ασθενείς που παίρνουν ήδη εμπαγλιφλοζίνη.
30 έως <45	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Ξεκινήστε με 10 mg. ^β Συνεχίστε με 10 mg σε ασθενείς που παίρνουν ήδη εμπαγλιφλοζίνη. ^β
<30	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.	Δεν συνιστάται η χρήση εμπαγλιφλοζίνης.

^a Βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2

^β ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η μειωμένη νεφρική λειτουργία θα οδηγήσει σε μειωμένη γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης. Επειδή η μετφορμίνη απεκκρίνεται από το νεφρό και οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, το Synjardy θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη για την πρόληψη σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένας αυξημένος κίνδυνος μείωσης όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την τρέχουσα αγωγή του ασθενούς, την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα.

Εάν η εμπαγλιφλοζίνη προστεθεί σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν μετφορμίνη, η δόση μετφορμίνης πρέπει να παραμείνει η ίδια με αυτή που ήδη λαμβάνει ο ασθενής. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της εμπαγλιφλοζίνης είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα (10 mg ολικές ημερήσιες δόσεις). Σε ασθενείς που ανέχονται την εμπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές την ημέρα και απαιτούν πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 12,5 mg δύο φορές την ημέρα (25 mg ολική ημερήσια δόση).

Εάν οι ασθενείς αλλάξουν από ξεχωριστά δισκία εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης σε Synjardy, πρέπει να παραμείνει η ίδια ημερήσια δόση εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή η πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του Synjardy είναι 25 mg εμπαγλιφλοζίνης και 2.000 mg μετφορμίνης (βλ. γενικές πληροφορίες παραπάνω στην παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ και παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Synjardy θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα με τα γεύματα για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό που συσχετίζονται με τη μετφορμίνη. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν τη δίαιτά τους με κατάλληλη κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν την υποθερμιδική τους δίαιτα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Διαβητικό προκώμα.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
- Οξείες καταστάσεις με δυνατότητα μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας όπως: αφυδάτωση, βαριά λοίμωξη, καταπληξία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Νόσος που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία (ειδικότερα οξεία νόσος ή επιδείνωση χρόνιας νόσου) όπως: μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από αλκοόλ, αλκοολισμός (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (βλ. «Διαβητική κετοξέωση» στην παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μετφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντihuπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινόπνευματων, η ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία συνοδευόμενη από κώμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει μετφορμίνη και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (<7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (>5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/ πυροσταφυλικού.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της εμπαγλιφλοζίνης. Σε έναν αριθμό περιπτώσεων, η εκδήλωση της πάθησης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης του αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εκδηλωθεί με υψηλότερες δόσεις εμπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως: ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθούν για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει γίνει διάγνωση ΔΚΟ, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η παρακολούθηση των κετονών και δη μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Παρατεταμένη διαβητική κετοξέωση και παρατεταμένη γλυκοζουρία έχουν παρατηρηθεί με την εμπαγλιφλοζίνη. Η διαβητική κετοξέωση μπορεί να διαρκέσει περισσότερο μετά τη διακοπή της

εμπαγλιφλοζίνης από ό,τι είναι αναμενόμενο από την ημίσεια ζωή στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Παράγοντες ανεξάρτητοι από την εμπαγλιφλοζίνη, όπως η ανεπάρκεια ινσουλίνης, ενδέχεται να εμπλέκονται σε παρατεταμένες περιόδους διαβητικής κετοξέωσης.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με χαμηλή λειτουργική εφεδρεία β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό επίπεδο C-πεπτιδίου ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς σε συνθήκες που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή βαριά αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω οξείας πάθησης, εγχείρησης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Δε συνιστάται η επανέναρξη θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς που εμφάνισαν προηγουμένως ΔΚΟ κατά τη θεραπεία με αναστολείς SGLT2, εκτός εάν ένας ξεκάθαρος εκλυτικός παράγοντας έχει αναγνωριστεί και υποχωρήσει.

Το Synjardy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Τα δεδομένα από ένα πρόγραμμα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 έδειξαν αυξημένη εμφάνιση ΔΚΟ με συχνή συχνότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg ως επικουρική της ινσουλίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Διαχείριση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η μειωμένη νεφρική λειτουργία θα οδηγήσει σε μειωμένη γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης. Η εμπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με eGFR <30 ml/min/1,73 m² και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά υπό την παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ως εξής:

- Πριν από την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης/μετφορμίνης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δηλ. τουλάχιστον ετησίως (βλ. παράγραφο 4.2).
- Πριν από την έναρξη οποιουδήποτε συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος που ενδέχεται να έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Καρδιακή λειτουργία

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποξίας και νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, το Synjardy μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τακτική παρακολούθηση της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας. Για ασθενείς με οξεία και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια, το Synjardy αντενδείκνυται λόγω του συστατικού της μετφορμίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Χειρουργική επέμβαση

Η μετφορμίνη πρέπει να διακοπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

Κίνδυνος μείωσης όγκου

Με βάση τον τρόπο δράσης των αναστολέων των συμεταφορέων νατρίου και γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2), η ωσμωτική διούρηση που συνοδεύει τη θεραπευτική γλυκοζουρία μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Επομένως, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους η επαγόμενη από την εμπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς σε αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Σε περίπτωση παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ. γαστρεντερική νόσο), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών σε ασθενείς που λαμβάνουν Synjardy. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Synjardy, έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αποβολή γλυκόζης στα ούρα σχετίζεται με ωσμωτική διούρηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση ενυδάτωσης. Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείωσης όγκου. Επομένως, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόσληψη υγρών τους σε περίπτωση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση όγκου [π.χ. διουρητικά, αναστολείς ACE (AMEA)].

Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Περιπτώσεις επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας και ουροσήψης μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier), σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της εμπαγλιφλοζίνης. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρήματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Synjardy και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Μια αύξηση των περιστατικών ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (που κυρίως αφορούν τα δάκτυλα των ποδιών) παρατηρήθηκε σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα SGLT2. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό αποτελεί μια επίδραση της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων. Όπως για όλους τους διαβητικούς ασθενείς, πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής για τη σημασία της προληπτικής φροντίδας ρουτίνας των ποδιών.

Ηπατική βλάβη

Περιστατικά ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί με εμπαγλιφλοζίνη σε κλινικές δοκιμές. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ηπατικής βλάβης.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αυξημένος αιματοκρίτης με τη θεραπεία εμπαγλιφλοζίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με έντονες αυξήσεις του αιματοκρίτη πρέπει να παρακολουθούνται και να διερευνώνται για υποκείμενη αιματολογική νόσο.

Χρόνια νεφρική νόσος

Υπάρχει εμπειρία με την εμπαγλιφλοζίνη για τη θεραπεία του διαβήτη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) τόσο με όσο και χωρίς λευκωματινουρία. Οι ασθενείς με λευκωματινουρία μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη.

Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, οι ασθενείς που λαμβάνουν το Synjardy θα έχουν θετική δοκιμασία ανίχνευσης γλυκόζης ούρων.

Παρεμβολή στη δοκιμασία 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται καθώς οι μετρήσεις της 1,5-AG είναι αναξιόπιστες στην αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του SGLT2. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων για την παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Βιταμίνη B12

Η μετφορμίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της βιταμίνης B12. Ο κίνδυνος χαμηλών επιπέδων βιταμίνης B12 αυξάνεται με την αυξανόμενη δόση μετφορμίνης, τη διάρκεια της θεραπείας ή/και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που είναι γνωστό ότι προκαλούν έλλειψη βιταμίνης B12. Σε περίπτωση υποψίας έλλειψης βιταμίνης B12 (όπως αναιμία ή νευροπάθεια), πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στον ορό. Η περιοδική παρακολούθηση της βιταμίνης B12 μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για έλλειψη βιταμίνης B12. Η θεραπεία με μετφορμίνη πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα είναι ανεκτή και δεν αντενδείκνυται, και πρέπει να παρέχεται κατάλληλη διορθωτική θεραπεία για την έλλειψη βιταμίνης B12 σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη δοκιμή DINAMO (βλ. παράγραφο 5.1), το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς και δεν υπήρξαν σχετικές διαφορές μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της εμπαγλιφλοζίνης όσον αφορά τις αξιολογήσεις της ανάπτυξης ή τη σεξουαλική ωρίμανση μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας.

Δεν έχει ανιχνευθεί καμία επίδραση της μετορμίνης στην ανάπτυξη και την εφηβεία κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών διάρκειας ενός έτους, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια δεδομένα για τα συγκεκριμένα αυτά σημεία. Συνεπώς, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της επίδρασης της μετορμίνης στις εν λόγω παραμέτρους σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με μετορμίνη, ιδίως παιδιά προεφηβικής ηλικίας.

Παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών

Στις μελέτες της μετορμίνης, μόνο 15 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών συμπεριλήφθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε παιδιά και εφήβους.

Η δοκιμή DINAMO συμπεριέλαβε 157 ασθενείς και 91% λάμβαναν μετορμίνη ως θεραπεία υποβάθρου, όπου 25 από αυτούς τους ασθενείς ήταν μεταξύ 10 και 12 ετών.

Παρόλο που η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μετορμίνης σε αυτά τα παιδιά δεν διέφερε από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους μεγαλύτερης ηλικίας, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων εμπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης δεν αλλοιώνει σημαντικά τη φαρμακοκινητική ούτε της εμπαγλιφλοζίνης ούτε της μετορμίνης σε υγιή άτομα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για το Synjardy. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντανakλούν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

Εμπαγλιφλοζίνη

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να ενισχύσει τη διουρητική δράση των θειαζιδών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Επομένως, ενδέχεται να χρειάζεται μικρότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με εμπαγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εμπαγλιφλοζίνη

In vitro δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κύρια οδός μεταβολισμού της εμπαγλιφλοζίνης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 και UGT2B7. Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένα υπόστρωμα των ανθρώπινων μεταφορέων πρόσληψης OAT3, OATP1B1 και OATP1B3, αλλά όχι OAT1 και OCT2. Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP).

Η συγχρόνηση εμπαγλιφλοζίνης με προβενεσίδη, έναν αναστολέα των ενζύμων UGT και του OAT3, οδήγησε σε αύξηση κατά 26 % των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης (C_{max}) και σε μια αύξηση κατά 53 % στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC). Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η επίδραση της επαγωγής UGT (π.χ. επαγωγή από ριφαμπικίνη ή φαινοϋΐνη) στην εμπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση θεραπείας μαζί με γνωστούς επαγωγείς ενζύμων UGT δεν συνιστάται λόγω του δυνητικού κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας. Εάν πρέπει να συγχρηγηθεί ένας

επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT, ενδείκνυται παρακολούθηση του γλυκαμικού ελέγχου για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στο Synjardy.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με γεμφιβροζύλη, έναν *in vitro* αναστολέα των μεταφορέων OAT3 και OATP1B1/1B3, κατέδειξε ότι η C_{max} της εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά 15 % και η AUC αυξήθηκε κατά 59 % μετά από συγχορήγηση. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή των μεταφορέων OATP1B1/1B3 μέσω συγχορήγησης με ριφαμπικίνη οδήγησε σε αύξηση κατά 75 % της C_{max} και σε αύξηση κατά 35 % της AUC της εμπαγλιφλοζίνης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχορήγηση με βεραπαμίλη, έναν αναστολέα της P-gr, κάτι που υποδεικνύει ότι η αναστολή της P-gr δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στην εμπαγλιφλοζίνη.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση με μετφορμίνη, γλιμεπρίδη, πιογλιταζόνη, σιταγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, βαρφαρίνη, βεραπαμίλη, ραμιπρίλη, σιμβαστατίνη, τορασεμίδη και υδροχλωροθειαζίδη.

Επιδράσεις εμπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη νεφρική αποβολή λιθίου και τα επίπεδα λιθίου στο αίμα μπορεί να μειωθούν. Η συγκέντρωση λιθίου στον ορό πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά μετά την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης και τις αλλαγές της δόσης. Παρακαλείστε να παραπέμψετε τον ασθενή στον γιατρό που συνταγογραφεί το λίθιο, προκειμένου να παρακολουθείται η συγκέντρωση λιθίου στον ορό.

Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δε αναστέλλει, αδρανοποιεί ή επάγει ισομορφές του CYP450. Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει τα UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ή UGT2B7. Αλληλεπιδράσεις τύπου φαρμάκου με φάρμακο που εμπλέκουν τις μείζονες ισομορφές CYP450 και UGT με εμπαγλιφλοζίνη και ταυτόχρονα χορηγούμενα υποστρώματα αυτών των ενζύμων θεωρούνται επομένως μη πιθανές.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει την P-gr σε θεραπευτικές δόσεις. Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δεν θεωρείται πιθανό να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με δραστικές ουσίες που είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr). Η συγχορήγηση διγοξίνης, ενός υποστρώματος της P-gr, με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε 6 % αύξηση της AUC και 14 % αύξηση της C_{max} της διγοξίνης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει τους ανθρώπινους μεταφορείς πρόσληψης όπως OAT3, OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος και, επομένως, αλληλεπιδράσεις τύπου φαρμάκου με φάρμακο με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων πρόσληψης θεωρούνται μη πιθανές.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη δεν είχε κλινικά συναφή επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, γλιμεπρίδης, πιογλιταζόνης, σιταγλιπτίνης, λιναγλιπτίνης, σιμβαστατίνης, βαρφαρίνης, ραμιπρίλης, διγοξίνης, διουρητικών και από του στόματος αντισυλληπτικών.

Μετφορμίνη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Οργανικοί κατιονικοί μεταφορείς (OCT)

Η μεταφορμίνη είναι υπόστρωμα τόσο του μεταφορέα OCT1 όσο και του OCT2. Η συγχορήγηση μεταφορμίνης με

- Αναστολείς του OCT1 (όπως βεραπαμίλη) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της μεταφορμίνης.
- Επαγωγείς του OCT1 (όπως ριφαμπικίνη) μπορεί να αυξήσει τη γαστρεντερική απορρόφηση και την αποτελεσματικότητα της μεταφορμίνης.
- Αναστολείς του OCT2 (όπως σιμετιδίνη, ντολουτεγκραβίρη, ρανολαζίνη, τριμεθοπρίμη, βανδετανίμη, ισαβουκοναζόλη) μπορεί να μειώσει τη νεφρική αποβολή της μεταφορμίνης και έτσι να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της μεταφορμίνης στο πλάσμα.
- Αναστολείς τόσο του OCT1 όσο και του OCT2 (όπως κριζοτινίμη, ολαπαρίμη) μπορεί να μεταβάλει την αποτελεσματικότητα και τη νεφρική αποβολή της μεταφορμίνης.

Επομένως συνιστάται προσοχή, ιδίως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με μεταφορμίνη, καθώς η συγκέντρωση της μεταφορμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί. Εάν χρειάζεται, μπορεί να εξεταστεί προσαρμογή της δόσης της μεταφορμίνης καθώς οι αναστολείς/επαγωγείς του OCT μπορεί να μεταβάλουν την αποτελεσματικότητα της μεταφορμίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα

Η μεταφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μεταφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι βήτα-2-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δραστηριότητα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται και να κάνουν πιο συχνά παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση του αντι-υπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και κατά τη διακοπή τους.

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Επομένως, ενδέχεται να χρειάζεται μικρότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μεταφορμίνη (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ή της εμπαγλιφλοζίνης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη περνάει

τον πλακούντα κατά την προχωρημένη κύηση σε πολύ περιορισμένο βαθμό αλλά δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων καταδεικνύουν ότι η χρήση μετορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών. Μελέτες σε ζώα με τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης ή με μετορμίνη μόνο κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα στις υψηλότερες δόσεις μετορμίνης μόνο (βλέπε παράγραφο 5.3).

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί, και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται η θεραπεία του διαβήτη να μη γίνεται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αλλά να χρησιμοποιείται ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος όσο γίνεται πιο κοντά στο φυσιολογικό, για τη μείωση του κινδύνου διαμαρτιών του εμβρύου που σχετίζονται με μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Θηλασμός

Η μετορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχει δειχθεί επίδρασή της στα θηλάζοντα νεογνέννητα/βρέφη από γυναίκες που έχουν λάβει θεραπεία. Δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση της εμπαγλιφλοζίνης στο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της εμπαγλιφλοζίνης και της μετορμίνης στο γάλα. Ένας κίνδυνος στα νεογνέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή την εμπαγλιφλοζίνη. Μελέτες σε ζώα με εμπαγλιφλοζίνη και μετορμίνη δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Synjardy έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων, ιδιαίτερος όταν το Synjardy χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία και/ή ινσουλίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές ήταν η υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη και/ή σουλφονουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και ανορεξία. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετορμίνη σε σύγκριση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των μεμονωμένων συστατικών.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται ανά απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2 Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπική μονυλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ^{1, 2} Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανο μένης πυελονεφρίτιδας και ουροσήψης) ^{1, 2}		Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) ^a	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (σε χρήση μαζί με σουλφονουρί α ή ινσουλίνη) ¹	Δίψα ² Μείωση/έλλειψη της βιταμίνης B12 ^{3,a}		Διαβητική κετοξέωση ^a	Γαλακτική οξέωση ³
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης ³			
Αγγειακές διαταραχές			Μείωση όγκου ^{1, 2, d}		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικά συμπτώματα ^{3, 4}	Δυσκοιλιότητα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Ανωμαλίες των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ³ Ηπατίτιδα ³
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός (γενικευμένος) ^{2,3} Εξάνθημα	Κνίδωση Αγγειοοίδημα		Ερύθημα ³
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αύξηση της διούρησης ^{1, 2}	Δυσουρία ²		Διάμεση σωληνιακή νεφρίτιδα
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα λιπίδια ορού ^{2,b}	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/Μειω μένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ¹ Αυξημένος αιματοκρίτης ^{2, c}		

¹Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες

² Παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες μονοθεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη

³ Παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες μονοθεραπείας με μετφορμίνη

⁴ Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και ανορεξία εμφανίζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και επιλύονται αυθόρμητα στις περισσότερες περιπτώσεις.

^a Βλ. παράγραφο 4.4

- ^b Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την αρχική τιμή για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν συνολική χοληστερόλη 5,0% και 5,2% έναντι 3,7%, HDL χοληστερόλη 4,6% και 2,7% έναντι -0,5%, LDL χοληστερόλη 9,1% και 8,7% έναντι 7,8%, τριγλυκερίδια 5,4% και 10,8% έναντι 12,1%.
- ^c Οι μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στον αιματοκρίτη ήταν 3,6% και 4,0% για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg, αντίστοιχα, συγκριτικά με το 0% για το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη EMPA-REG Outcome, οι τιμές του αιματοκρίτη επανήλθαν στις αρχικές τιμές ύστερα από μια περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 30 ημερών μετά από τη διακοπή της θεραπείας.
- ^d Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από δοκιμές της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (όπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα μείωσης όγκου («πολύ συχνή»: 11,4% για την εμπαγλιφλοζίνη έναντι 9,7% για το εικονικό φάρμακο)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν εξαρτώμενη από τη θεραπεία υποβάθρου στις αντίστοιχες μελέτες και ήταν παρόμοια για εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, ως επιπρόσθετη θεραπεία σε λιναγλιπτίνη και μετφορμίνη, για τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης με μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη ως μεμονωμένα συστατικά, και ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Μία αυξημένη συχνότητα παρατηρήθηκε σε χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 16,1 %, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 11,5 % και εικονικό φάρμακο: 8,4 %) ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και ινσουλίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 31,3 %, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 36,2 % και εικονικό φάρμακο: 34,7 %).

Μείζων υπογλυκαιμία (συμβάντα που χρειάζονται υποστήριξη)

Η συνολική συχνότητα ασθενών με μείζονα υπογλυκαιμικά συμβάντα ήταν χαμηλή (< 1 %) και παρόμοια για εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, και για τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης με μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη ως μεμονωμένα συστατικά, και ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής. Μείζονα υπογλυκαιμικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε 0,5 %, 0 % και 0,5 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη αγωγή σε μετφορμίνη και ινσουλίνη αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε μείζον υπογλυκαιμικό συμβάν στο συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε λιναγλιπτίνη και μετφορμίνη.

Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

Η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ήταν υψηλότερη σε ασθενείς σε θεραπεία με μετφορμίνη που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (8,8 %) σε σύγκριση με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (6,6 %) ή εικονικό φάρμακο (7,8 %). Όπως και για το εικονικό φάρμακο, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκε συχνότερα για την εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Η ένταση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (π.χ. ήπια/μέτρια/βαριά) ήταν παρόμοια με αυτή σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Συμβάντα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκαν πιο συχνά για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες ασθενείς, αλλά όχι για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg. Οι συχνότερες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ήταν χαμηλές για άνδρες ασθενείς και ισορροπημένες μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετφορμίνη που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (4,0 %) και εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (3,9 %) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,3 %) και αναφέρθηκαν πιο συχνά για εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες ασθενείς.

Η διαφορά στη συχνότητα ήταν λιγότερο έντονη σε άνδρες ασθενείς. Οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, καμία δεν ήταν βαριάς έντασης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φίμωσης/επίκκτης φίμωσης συνυπάρχουσες με λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτήθηκε περιτομή.

Αύξηση της ούρησης

Όπως αναμένεται από τον μηχανισμό δράσης, αύξηση της διούρησης (όπως εκτιμάται με αναζήτηση προτιμώμενων όρων συμπεριλαμβανομένων πολλακτουρίας, πολουρίας και νυκτουρίας) παρατηρήθηκε σε υψηλότερες συχνότητες σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετφορμίνη που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (3,0 %) και εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (2,9 %) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,4 %) ως επιπρόσθετο σε αγωγή με μετφορμίνη. Η αύξηση της διούρησης ήταν συνήθως ήπιας ή μέτριας έντασης. Η συχνότητα της αναφερόμενης νυκτουρίας ήταν συγκρίσιμη για εικονικό φάρμακο και εμπαγλιφλοζίνη (< 1 %).

Μείωση όγκου

Η συνολική συχνότητα ένδειας όγκου (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων μειωμένη αρτηριακή πίεση (περιπατητική), μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση, υπόταση, υποογκαιμία, ορθοστατική υπόταση και συγκοπή) σε ασθενείς σε μετφορμίνη που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη ήταν χαμηλή: 0,6 % για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, 0,3 % για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και 0,1 % για εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αποβολή γλυκόζης στα ούρα σχετίζεται με οσμωτική διούρηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση ενυδάτωσης σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, συμβάντα ένδειας όγκου έχουν αναφερθεί σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στην αγωγή με μετφορμίνη.

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/ Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Η συνολική συχνότητα ασθενών με αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ήταν παρόμοια μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη (αυξημένη κρεατινίνη αίματος: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg 0,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg 0,1%, εικονικό φάρμακο 0,4% · μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg 0,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg 0%, εικονικό φάρμακο 0,2%).

Οι αρχικές αυξήσεις της κρεατινίνης και οι αρχικές μειώσεις στους υπολογισθέντες ρυθμούς σπειραματικής διήθησης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στην αγωγή με μετφορμίνη ήταν σε γενικές γραμμές παροδικές κατά τη συνεχή θεραπεία ή αναστρέψιμες ύστερα από τη διακοπή του φαρμάκου κατά τη θεραπεία.

Σταθερά, στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη παρουσίασαν αρχική πτώση στον eGFR (μέση τιμή: 3 ml/min/1,73 m²). Ακολούθως, ο eGFR διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ο μέσος eGFR επέστρεψε στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι οξείες αιμοδυναμικές μεταβολές ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυτές τις μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη δοκιμή DINAMO έλαβαν θεραπεία 157 παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με διαβήτη τύπου 2, εκ των οποίων 52 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη, 52 λινagliπτίνη και 53 εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου ήταν η υπογλυκαιμία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg, συγκεντρωτικά: 23,1%, εικονικό φάρμακο: 9,4%). Κανένα από αυτά τα συμβάντα δεν ήταν σοβαρό ή απαιτούσε βοήθεια.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Εμπαγλιφλοζίνη

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μονές δόσεις έως και 800 mg εμπαγλιφλοζίνης (που ισοδυναμεί με 32 φορές την υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση) σε υγιείς εθελοντές και πολλαπλές ημερήσιες δόσεις έως και 100 mg εμπαγλιφλοζίνης (που ισοδυναμεί με 4 φορές την υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 δεν έδειξαν οποιαδήποτε τοξικότητα. Η εμπαγλιφλοζίνη αύξησε την αποβολή γλυκόζης στα ούρα οδηγώντας σε αύξηση του όγκου των ούρων. Η παρατηρούμενη αύξηση του όγκου των ούρων δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη και δεν είναι κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις πάνω από 800 mg στον άνθρωπο.

Μετορμίνη

Υπογλυκαιμία δεν παρατηρήθηκε με δόσεις μετορμίνης έως και 85 g, αν και εμφανίστηκε γαλακτική οξέωση υπό τέτοιες συνθήκες. Υψηλή υπερδοσολογία μετορμίνης ή συνοδοί παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού και της μετορμίνης είναι η αιμοκάθαρση. Η απομάκρυνση της εμπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, συνδυασμοί των από του στόματος φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη του αίματος, κωδικός ATC: A10BD20

Μηχανισμός δράσης

Το Synjardy συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την εμπαγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2), και την υδροχλωρική μετορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας φαρμάκων που λέγονται διγουανίδια.

Εμπαγλιφλοζίνη

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένας αναστρέψιμος, πολύ ισχυρός (IC_{50} 1,3 nmol) και εκλεκτικός ανταγωνιστικός αναστολέας του SGLT2. Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει 5.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον SGLT2 έναντι του SGLT1, του μείζονα μεταφορέα που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης στο έντερο. Ο SGLT2 έχει υψηλή έκφραση στον νεφρό, ενώ είναι πολύ χαμηλή ή δεν ανιχνεύεται έκφραση σε άλλους ιστούς. Αυτός είναι υπεύθυνος, ως ο επικρατής μεταφορέας, για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα πίσω στην κυκλοφορία. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία, ένα μεγαλύτερο ποσό γλυκόζης διηθείται και επαναρροφάται.

Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Η ποσότητα της γλυκόζης που απομακρύνεται από τον νεφρό μέσω αυτού του γλυκοζουρικού μηχανισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό πειραματικής διήθησης (GFR). Η αναστολή του SGLT2 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη αποβολή γλυκόζης στα ούρα. Επιπρόσθετα, η έναρξη θεραπείας εμπαγλιφλοζίνης αυξάνει την αποβολή νατρίου που οδηγεί σε οσμωτική διούρηση και μειωμένο ενδαγγειακό όγκο.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η αποβολή γλυκόζης στα ούρα αυξήθηκε αμέσως μετά την πρώτη δόση εμπαγλιφλοζίνης και είναι συνεχής κατά τη διάρκεια του 24ώρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος. Η αυξημένη αποβολή γλυκόζης στα ούρα διατηρήθηκε στο τέλος της περιόδου θεραπείας 4 εβδομάδων, με μέσο όρο κατά προσέγγιση 78 g/ημέρα με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg. Η αυξημένη αποβολή της γλυκόζης στα ούρα οδήγησε σε άμεση μείωση στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Ο μηχανισμός δράσης της εμπαγλιφλοζίνης είναι ανεξάρτητος από τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων και την οδό ινσουλίνης και αυτό συμβάλλει σε χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Παρατηρήθηκε βελτίωση των επιμέρους δεικτών της λειτουργίας των βήτα-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του μοντέλου ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των βήτα-κυττάρων (HOMA-β). Επιπρόσθετα, η αποβολή γλυκόζης στα ούρα, επάγει απώλεια θερμίδων, που σχετίζεται με απώλεια σωματικού λίπους και μείωση σωματικού βάρους. Η γλυκοζουρία που παρατηρείται με την εμπαγλιφλοζίνη συνοδεύεται από ήπια διούρηση που ενδέχεται να συμβάλλει σε σταθερή και μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η γλυκοζουρία, η νατριούρηση και η οσμωτική διούρηση που παρατηρήθηκαν με την εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιυπεργλυκαιμικές δράσεις, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και επομένως δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη δρα μέσω 3 μηχανισμών:

- μειώνοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης μέσω της αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης,
- στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και, επομένως, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης και τη χρήση αυτής,
- και επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς όλων των γνωστών έως σήμερα τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT).

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσαίας διάρκειας ή μακροχρόνιες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της χοληστερόλης LDL και των τριγλυκεριδίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τόσο η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου όσο και η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας του διαβήτη τύπου 2.

Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα εκτιμήθηκαν σε ένα σύνολο 10.366 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε 9 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία κλινικές μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 24 εβδομάδων. Από αυτούς τους ασθενείς, 2.950 έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 3.701 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στην αγωγή με μετφορμίνη. Από αυτούς, 266 ή 264 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στην αγωγή με μετφορμίνη συν ινσουλίνη, αντίστοιχα.

Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη, με ή χωρίς άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (πιογλιταζόνη, σουλφονυλουρία, αναστολείς της DPP-4 και ινσουλίνη) οδήγησε σε κλινικά συναφείς βελτιώσεις της HbA1c, της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG), του σωματικού βάρους και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης 25 mg είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν τον στόχο HbA1c κάτω από 7 % και λιγότερους ασθενείς που χρειάζονται γλυκαιμική διάσωση σε σύγκριση με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, παρατηρήθηκαν αριθμητικά χαμηλότερες μειώσεις στην HbA1c με τη θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη. Υψηλότερη αρχική τιμή HbA1c σχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση HbA1c. Επιπρόσθετα, η εμπαγλιφλοζίνη ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής μείωσε την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, σουλφονυλουρία, πιογλιταζόνη

Η εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία ή πιογλιταζόνη και μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3). Επιπρόσθετα οδήγησε σε μια κλινικά σχετική μείωση της FPG, της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο επέκταση αυτών των μελετών, οι μειώσεις HbA1c, σωματικού βάρους και αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 76.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών με διάρκεια 24 εβδομάδες

Επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με μετφορμίνη^a			
	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,90	7,94	7,86
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Σωματικό βάρος (kg)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	79,73	81,59	82,21
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Συστ. ΑΠ (mmHg)²			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	128,6	129,6	130,0
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95 % Δ.Ε.)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία^a			
	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,15	8,07	8,10
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Σωματικό βάρος (kg)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	76,23	77,08	77,50
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Συστ. ΑΠ (mmHg)²			

Αρχική τιμή (μέση τιμή)	128,8	128,7	129,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95 % Δ.Ε.)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με πιογλιταζόνη + μετφορμίνη^b			
	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,15	8,07	8,10
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Σωματικό βάρος (kg)			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	79,45	79,44	80,98
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,40	-1,74	-1,59
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
Συστ. ΑΠ (mmHg)^{2, 3}			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	125,5	126,3	126,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,8	-3,5	-3,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95 % Δ.Ε.)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

^b Ανάλυση υποομάδας για ασθενείς σε πρόσθετο υπόβαθρο μετφορμίνης (FAS, LOCF)

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

³ LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

* τιμή p < 0,0001

** τιμή p < 0,01

Εμπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή

Μια μελέτη παραγοντικού σχεδιασμού διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη (5 mg και 500 mg, 5 mg και 1.000 mg, 12,5 mg και 500 mg, και 12,5 mg και 1.000 mg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα) παρείχε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην HbA1c (Πίνακας 4) και οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της FPG (σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά) και του σωματικού βάρους (σε σύγκριση με τη μετφορμίνη).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 24 της σύγκρισης της εμπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη με τα μεμονωμένα συστατικά^a

	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ^b			Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ^b			Μετφορμίνη ^c	
	+ Μετ 1.000 mg ^c	+ Μετ 2.000 mg ^c	Απου σία Μετ	+ Μετ 1.000 mg ^c	+ Μετ 2.000 mg ^c	Απου σία μετ	1.000 mg	2.000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Σύγκριση έναντι εμπα (95 % CI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Σύγκριση έναντι μετ (95 % CI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Μετ = μετφορμίνη, εμπα = εμπαγλιφλοζίνη

¹ μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

^a Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) με τη χρήση της προσέγγισης εποπτευόμενων περιστατικών (OC)

^b Χορηγούμενη σε δύο ίσα διαιρεμένες δόσεις ανά ημέρα όταν χορηγείται μαζί με μετφορμίνη

^c Χορηγούμενη σε δύο ίσα διαιρεμένες δόσεις ανά ημέρα

*p ≤ 0,0062 για την HbA1c

Εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και λινagliπτίνη

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και λινagliπτίνη 5mg, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25mg οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές (p<0,0001) μειώσεις HbA1c και σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5). Επιπρόσθετα, οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μειώσεις FPG, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5mg

Επιπρόσθετη σε αγωγή με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5mg			
	Εικονικό φάρμακο⁵	Εμπαγλιφλοζίνη⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,96	7,97	7,97
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,14	-0,65	-0,56
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c <7% με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Σωματικό βάρος (kg)³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	82,3	88,4	84,4
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	130,1	130,4	131,0
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα, δεν αποτελεί μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

³ Το μοντέλο MMRM (μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων) στο FAS (OC) περιελάμβανε αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR (MDRD), γεωγραφική περιοχή, επίσκεψη, θεραπεία, και θεραπεία βάσει της αλληλεπίδρασης των επισκέψεων. Για το βάρος, περιελήφθηκε η αρχική τιμή βάρους.

⁴ Το μοντέλο MMRM (μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων) περιελάμβανε αρχική τιμή συστ. Α.Π. και αρχική τιμή HbA1c ως γραμμική(ές) συμμεταβλητή(ές), και αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή, θεραπεία, επίσκεψη και επίσκεψη βάσει αλληλεπίδρασης των θεραπειών ως σταθερές επιδράσεις.

⁵ Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν λιναγλιπτίνη 5 mg με θεραπεία υποβάθρου μετφορμίνης

⁶ Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 mg ή 25mg λάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη 10mg ή 25mg και λιναγλιπτίνη 5 mg με θεραπεία υποβάθρου μετφορμίνης

* p-value <0,0001

Σε μία προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών με αρχική τιμή HbA1c μεγαλύτερη ή ίση με το 8,5% η μείωση από την αρχική τιμή HbA1c ήταν -1,3% με εμπαγλιφλοζίνη 10mg ή 25mg στις 24 εβδομάδες (p<0,0001) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα 24 μηνών εμπαγλιφλοζίνης, ως επιπρόσθετης θεραπείας σε μετφορμίνη σε σύγκριση με γλιμεπιρίδη

Σε μια μελέτη σύγκρισης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της εμπαγλιφλοζίνης 25 mg έναντι γλιμεπιρίδης (έως και 4 mg την ημέρα) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε μετφορμίνη μόνο, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη καθημερινά οδήγησε σε ανώτερη μείωση HbA1c (Πίνακας 6) και μία κλινικά σημαντική μείωση FPG, σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη. Η εμπαγλιφλοζίνη καθημερινά οδήγησε σε μια στατιστικά σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και σε ένα στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με υπογλυκαιμικά συμβάντα σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη (2,5 % για εμπαγλιφλοζίνη, 24,2 % για γλιμεπιρίδη, $p < 0,0001$).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 104 σε μια μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία που συγκρίνει εμπαγλιφλοζίνη με γλιμεπιρίδη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη^a

	Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg	Γλιμεπιρίδη ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,92	7,92
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,66	-0,55
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη ¹ (97,5 % Δ.Ε.)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Σωματικό βάρος (kg)		
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	82,52	83,03
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-3,12	1,34
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη ¹ (97,5 % Δ.Ε.)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Συστ. ΑΠ (mmHg)³		
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	133,4	133,5
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-3,1	2,5
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη ¹ (97,5 % Δ.Ε.)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

^b Έως και 4 mg γλιμεπιρίδης

¹ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

³ LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

*τιμή $p < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και τιμή $p = 0,0153$ για ανωτερότητα

**τιμή $p < 0,0001$

Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη

Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης, με ταυτόχρονη αγωγή με μετφορμίνη, εκτιμήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων. Κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες και τις τελευταίες 12 εβδομάδες, η δόση ινσουλίνης διατηρήθηκε σταθερή, αλλά προσαρμόστηκε για να επιτευχθούν προγευματικά επίπεδα γλυκόζης < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] και μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] μεταξύ των εβδομάδων 19 και 40. Την Εβδομάδα 18, η εμπαγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 7).

Την Εβδομάδα 52, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c και μείωση της δοσολογίας ινσουλίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και σε μια μείωση στο σωματικό βάρος.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στις 18 και 52 εβδομάδες σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπλαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλές ημερησίως δόσεις ινσουλίνης με συνοδό αγωγή με μετφορμίνη

	Εικονικό φάρμακο	εμπλαγλιφλοζίνη	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) την εβδομάδα 18^a			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,29	8,42	8,29
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) την εβδομάδα 52^b			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,26	8,43	8,38
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c < 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 % την εβδομάδα 52 ^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Δόση ινσουλίνης (IU/ημέρα) την εβδομάδα 52^{b, 3}			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	91,01	91,77	90,22
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	12,84	0,22	-2,25
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Σωματικό βάρος (kg) την εβδομάδα 52^b			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	97,78	98,86	94,93
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	0,42	-2,47	-1,94
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^aΑνάλυση υποομάδας για ασθενείς σε πρόσθετο υπόβαθρο μετφορμίνης (FAS, LOCF)

^bΑνάλυση υποομάδας για ασθενείς σε πρόσθετο υπόβαθρο μετφορμίνης (ασθενείς που ολοκλήρωσαν σύμφωνα με το πλαίσιο του πρωτοκόλλου, LOCF)

¹Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

² Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

³ Εβδομάδα 19-40: δοσολογικό σχήμα θεραπείας treat-to-target (θεραπεία με τιτλοποίηση για την επίτευξη των στόχων) για την προσαρμογή της δόσης ινσουλίνης για την επίτευξη προκαθορισμένων επιπέδων στόχου γλυκόζης (προγευματικά < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), μεταγευματικά < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* τιμή $p \leq 0,0005$

** τιμή $p < 0,005$

Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας σε βασική ινσουλίνη με συνοδό αγωγή με μετφορμίνη εκτιμήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, διάρκειας 78 εβδομάδων. Κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες, η δόση ινσουλίνης διατηρήθηκε σταθερή, αλλά προσαρμόστηκε για να επιτευχθεί FPG < 110 mg/dl τις επόμενες 60 εβδομάδες.

Την Εβδομάδα 18, η εμπαγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c.

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και με αρχική τιμή HbA1c $\geq 7,0$ % πέτυχαν το στόχο για την τιμή της HbA1c < 7 % σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 8).

Στις 78 εβδομάδες, διατηρήθηκε η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στη μείωση της HbA1c και της δοσολογίας ινσουλίνης. Επιπλέον, η εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση σε FPG, σωματικό βάρος και αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 8 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στις 18 και 78 εβδομάδες σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας σε βασική ινσουλίνη με μετφορμίνη^a

	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) την εβδομάδα 18			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,02	8,21	8,35
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) την εβδομάδα 78			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,03	8,24	8,29
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Δόση βασικής ινσουλίνης (IU/ημέρα) την εβδομάδα 78			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	49,61	47,25	49,37
Μεταβολή από την αρχική τιμή ¹	4,14	-2,07	-0,28
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (97,5 % Δ.Ε.)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Ανάλυση υποομάδας για σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) για ασθενείς σε πρόσθετο υπόβαθρο της μετφορμίνης - Ασθενείς που ολοκλήρωσαν, χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

¹ μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

* τιμή p < 0,0001

** τιμή p = 0,025

Εμπαγλιφλοζίνη και λινagliπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη

Σε μια διπλά τυφλή δοκιμή σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων με αμφοτέρες τις δόσεις εμπαγλιφλοζίνης συν λινagliπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με μετφορμίνη παρείχε στατιστικά σημαντικές (p < 0,0001) μειώσεις της HbA1c (μεταβολή από την αρχική τιμή -1,08 % για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg συν λινagliπτίνη 5 mg, -1,19 % για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg συν λινagliπτίνη 5 mg, -0,70 % για λινagliπτίνη 5 mg). Σε σύγκριση με τη λινagliπτίνη 5 mg, αμφοτέρες οι δόσεις εμπαγλιφλοζίνης συν λινagliπτίνη 5 mg οδήγησαν σε

στατιστικά σημαντικές μειώσεις σε FPG και αρτηριακή πίεση. Αμφότερες οι δόσεις παρείχαν παρόμοιες στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο σωματικό βάρος, εκφραζόμενες σε kg και εκατοστιαία μεταβολή. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αρχική τιμή HbA1c $\geq 7,0$ % που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη συν λινagliπτίνη πέτυχαν το στόχο για την τιμή της HbA1c < 7 % σε σύγκριση με λινagliπτίνη 5 mg. Κλινικά σημαντικές μειώσεις στην HbA1c διατηρήθηκαν για 52 εβδομάδες.

Εμπαγλιφλοζίνη δύο φορές την ημέρα έναντι μίας φορές την ημέρα ως επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με μετφορμίνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης δύο φορές την ημέρα έναντι μίας φορές την ημέρα (ημερήσια δόση 10 mg και 25 mg) ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε μονοθεραπεία με μετφορμίνη εκτιμήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 16 εβδομάδων. Όλες οι θεραπείες με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησαν σε σημαντική μείωση της HbA1c από την αρχική τιμή (συνολική μέση τιμή 7,8 %) μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δοσολογικά σχήματα εμπαγλιφλοζίνης δύο φορές την ημέρα σε υπόβαθρο μετφορμίνης οδήγησαν σε συγκρίσιμες μειώσεις στην HbA1c έναντι δοσολογικών σχημάτων μίας φορές την ημέρα με διαφορά θεραπείας στις μειώσεις HbA1c από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 16 -0,02 % (95 % Δ.Ε. -0,16, 0,13) για εμπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές την ημέρα έναντι 10 mg μία φορά την ημέρα και -0,11 % (95 % Δ.Ε. -0,26, 0,03) για εμπαγλιφλοζίνη 12,5 mg δύο φορές την ημέρα έναντι 25 mg μία φορά την ημέρα.

Καρδιαγγειακή έκβαση

Η διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη EMPA-REG OUTCOME συνέκρινε τις συγκεντρωτικές δόσεις της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και 25 mg με εικονικό φάρμακο ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Ένα σύνολο 7.020 ασθενών έλαβαν θεραπεία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 2.345, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 2.342, εικονικό φάρμακο: 2.333) και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για διάμεσο χρόνο 3,1 ετών. Η μέση ηλικία ήταν 63 έτη, η μέση τιμή HbA1c ήταν 8,1% και το 71,5% ήταν άρρενες. Στην αρχική εκτίμηση, το 74% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη, το 48% με ινσουλίνη και το 43% με σουλφονυλουρία. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς (52,2%) είχαν eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², το 17,8% 45-60 ml/min/1,73 m² και το 7,7% 30-45 ml/min/1,73 m².

Την εβδομάδα 12 παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση (SE) βελτίωση στην HbA1c κατά τη σύγκριση με την αρχική τιμή 0,11% (0,02) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0,65% (0,02) και 0,71% (0,02) στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 και 25 mg. Μετά από τις 12 πρώτες εβδομάδες ο γλυκαιμικός έλεγχος βελτιστοποιήθηκε ανεξάρτητα από την ερευνητική θεραπεία. Επομένως, η επίδραση περιορίστηκε την εβδομάδα 94, με μια προσαρμοσμένη μέση (SE) βελτίωση στην HbA1c της τάξεως του 0,08% (0,02) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, 0,50% (0,02) και 0,55% (0,02) στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 και 25 mg.

Η εμπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη στην πρόληψη του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της θεραπείας καθορίστηκε από μια σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου χωρίς σημαντικές μεταβολές στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου ήταν συγκρίσιμη για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg (Εικόνα 1) και επιβεβαιώθηκε από μια βελτιωμένη συνολική επιβίωση (Πίνακας 9). Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στο κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από τον γλυκαιμικό έλεγχο ή τη νεφρική λειτουργία (eGFR) και γενικά συνεπής σε όλες τις κατηγορίες eGFR μέχρι eGFR 30 ml/min/1,73 m² στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME.

Η αποτελεσματικότητα για την αποτροπή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας δεν έχει τεκμηριωθεί οριστικά σε ασθενείς που χρησιμοποιούν εμπαγλιφλοζίνη ταυτόχρονα με αναστολείς DPP-4 ή σε

ασθενείς μαύρου χρώματος καθώς η εκπροσώπηση των εν λόγω ομάδων στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME υπήρξε περιορισμένη.

Πίνακας 9: Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις παραμέτρους του και τη θνησιμότητα^a

	Εικονικό φάρμακο	Εμπαγλιφλοζίνη ^b
N	2.333	4.687
Χρόνος έως το πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95,02% CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-value για ανωτερότητα		0,0382
Καρδιαγγειακός (CV) Θάνατος N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-value		<0,0001
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-value		0,2189
Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-value		0,1638
Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-value		<0,0001
Μη Καρδιαγγειακή (CV) θνησιμότητα N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = καρδιαγγειακός, MI = έμφραγμα του μυοκαρδίου

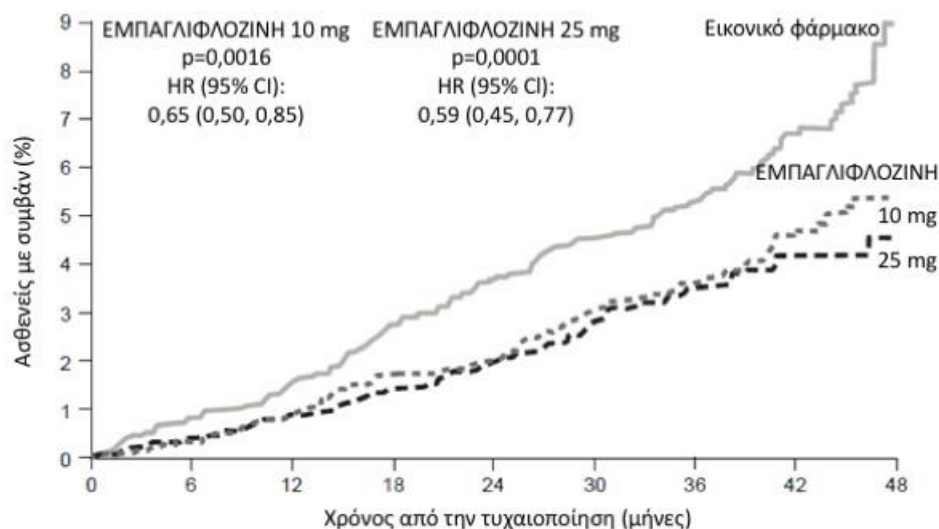
^a Σύνολο ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (TS), π.χ. ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση του φαρμάκου της μελέτης

^b Συγκεντρωτικές δόσεις εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και 25 mg

* Καθώς τα δεδομένα της δοκιμής συμπεριλήφθηκαν σε μια ενδιάμεση ανάλυση, εφαρμόστηκε ένα αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95,02%, το οποίο αντιστοιχεί σε μια p-value μικρότερη του 0,0498 για σημαντικότητα.

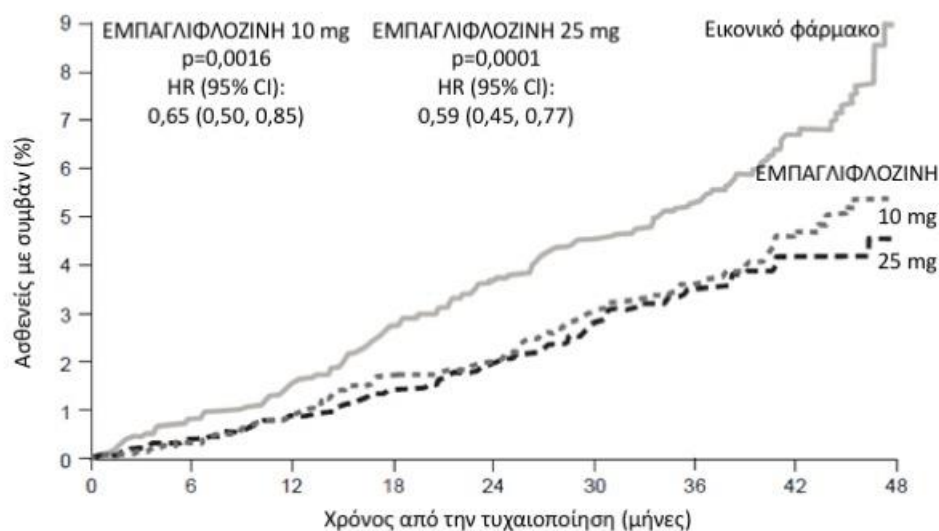
Εικόνα 1 Χρόνος έως το συμβάν καρδιαγγειακού θανάτου στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME

Μεμονωμένες δόσεις Εμπαγλιφλοζίνης έναντι Εικονικού φαρμάκου



Αρ. σε Κίνδυνο									
ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Εικονικό φάρμακο	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Μεμονωμένες δόσεις Εμπαγλιφλοζίνης έναντι Εικονικού φαρμάκου



Αρ. σε Κίνδυνο									
ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Εικονικό φάρμακο	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία

Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτεί νοσηλεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (εμπαγλιφλοζίνη 2,7 %, εικονικό φάρμακο 4,1 %, HR 0,65, 95% CI 0,50, 0,85).

Νεφροπάθεια

Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, για τον χρόνο μέχρι το πρώτο συμβάν νεφροπάθειας, το HR ήταν 0,61 (95% CI 0,53, 0,70) για την εμπαγλιφλοζίνη (12,7%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (18,8%).

Επιπλέον, η εμπαγλιφλοζίνη έδειξε υψηλότερη (HR 1,82, 95% CI 1,40, 2,37) εμφάνιση σταθερής νορμο- ή μικρολευκωματινουρίας (49,7%) σε ασθενείς με αρχική μακρολευκωματινουρία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (28,8%).

Μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών

Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη σε μετφορμίνη ή μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία οδήγησε σε κλινικά σημαντική βελτίωση της μεταγευματικής γλυκόζης 2 ωρών (δοκιμασία αντοχής μετά από γεύμα) στις 24 εβδομάδες (επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, εικονικό φάρμακο +5,9 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: -46,0 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg -44,6 mg/dl, επιπρόσθετα σε μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία, εικονικό φάρμακο -2,3 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: -35,7 mg/dl, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg -36,6 mg/dl).

Ασθενείς με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9\%$

Σε μία προκαθορισμένη ανάλυση συμμετεχόντων με αρχική τιμή HbA1c $\geq 9,0\%$, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην HbA1c την Εβδομάδα 24 (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή -1,49 % για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg, -1,40 % για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και -0,44 % για εικονικό φάρμακο).

Σωματικό βάρος

Σε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση 4 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (68 % όλων των ασθενών ήταν σε υπόβαθρο μετφορμίνης) οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 (-2,04 kg για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, -2,26 kg για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και -0,24 kg για εικονικό φάρμακο) που διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 52 (-1,96 kg για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, -2,25 kg για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και -0,16 kg για εικονικό φάρμακο).

Αρτηριακή πίεση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης εκτιμήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υψηλή αρτηριακή πίεση υπό διαφορετικές αντιδιαβητικές και έως και 2 αντιυπερτασικές θεραπείες. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη μία φορά την ημέρα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c και της 24 ωρης μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης όπως προσδιορίστηκε με περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης (Πίνακας 10). Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μειώσεις της συστολικής ΑΠ και διαστολικής ΑΠ σε καθιστή θέση.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 12 σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση^a

	Εικονικό φάρμακο	εμπαγλιφλοζίνη	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) την εβδομάδα 12¹			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,90	7,87	7,92
Μεταβολή από την αρχική τιμή ²	0,03	-0,59	-0,62
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ¹ (95 % Δ.Ε.) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24ωρη συστ. ΑΠ την εβδομάδα 12³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	131,72	131,34	131,18
Μεταβολή από την αρχική τιμή ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ⁴ (95 % Δ.Ε.)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24ωρη διαστ. ΑΠ την εβδομάδα 12³			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	75,16	75,13	74,64
Μεταβολή από την αρχική τιμή ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο ⁵ (95 % Δ.Ε.)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS)

¹ LOCF, τιμές μετά από λήψη θεραπείας αντιδιαβητικής διάσωσης λογοκριμένες

² Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή και αριθμό αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων

³ LOCF, τιμές μετά από λήψη θεραπείας αντιδιαβητικής διάσωσης ή αλλαγή θεραπείας αντιυπερτασικής διάσωσης λογοκριμένες

⁴ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή συστ. Α.Π., αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή και αριθμό αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων

⁵ Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή διαστ. Α.Π., αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή eGFR, γεωγραφική περιοχή και αριθμό αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων

* τιμή $p < 0,0001$

** τιμή $p < 0,001$

Σε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση 4 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (68 % όλων των ασθενών ήταν σε υπόβαθρο μετφορμίνης) οδήγησε σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg -3,9 mmHg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg -4,3 mmHg) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (-0,5 mmHg) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg -1,8 mmHg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg -2,0 mmHg) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (-0,5 mmHg) την Εβδομάδα 24 που διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 52.

Μετφορμίνη

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) τεκμηρίωσε το μακροχρόνιο όφελος του εντατικού ελέγχου γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς υπό θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μόνο κατέδειξε:

- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε οφειλόμενη στον διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0023$, και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία ή ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p = 0,0034$,

- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε οφειλόμενη στον διαβήτη θνησιμότητα: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p = 0,017$
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι της δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ($p = 0,011$), και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ($p = 0,021$),
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ($p = 0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Synjardy σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 10 ετών στον διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης (10 mg με πιθανή αύξηση της δόσης στα 25 mg) και της λιναγλιπτίνης (5 mg) μία φορά την ημέρα μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 10 έως 17 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (DINAMO) για 26 εβδομάδες, με μια περίοδο επέκτασης της ασφάλειας έως 52 εβδομάδες. Οι θεραπείες υποβάθρου ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης περιλάμβαναν μετφορμίνη (51%), συνδυασμό μετφορμίνης και ινσουλίνης (40,1%), ινσουλίνη (3,2%) ή καμία (5,7%).

Οι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές της HbA1c την εβδομάδα 26 μεταξύ της εμπαγλιφλοζίνης ($N = 52$) και του εικονικού φαρμάκου ($N = 53$) κατά $-0,84\%$ ήταν κλινικά σημαντικές και στατιστικά σημαντικές (95% CI $-1,50, -0,19$, $p = 0,0116$). Επιπλέον, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα μια κλινικά σημαντική προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της FPG κατά $-35,2$ mg/dl (95% CI $-58,6, -11,7$) [$-1,95$ mmol/l ($-3,25, -0,65$)]. Αυτές ήταν $-0,76\%$ (95% CI $-1,45\%, -0,08\%$) για την HbA1c και $-38,28$ mg/dl (95% CI: $-60,47$ έως $-16,10$) για την FPG, στην υποομάδα της μετφορμίνης ($N = 48$ εμπαγλιφλοζίνη, $N = 47$ εικονικό φάρμακο).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Synjardy

Τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού Synjardy (εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg και 12,5 mg/1.000 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχωρήγηση αντίστοιχων δόσεων εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως μεμονωμένων δισκίων.

Χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης/μετφορμίνης 12,5 mg/1.000 mg υπό συνθήκες σίτισης οδήγησε σε 9 % μείωση στην AUC και 28 % μείωση στη C_{max} της εμπαγλιφλοζίνης, σε σύγκριση με συνθήκες νηστείας. Για τη μετφορμίνη, η AUC μειώθηκε κατά 12 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 26 % σε σύγκριση με συνθήκες νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής στην εμπαγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη δεν θεωρήθηκε κλινικά συναφής. Ωστόσο, επειδή η μετφορμίνη συνιστάται να χορηγείται με τα γεύματα, το Synjardy προτείνεται επίσης να χορηγείται με τροφή.

Οι ακόλουθες δηλώσεις αντανakλούν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μεμονωμένων δραστικών ουσιών του Synjardy.

Εμπαγλιφλοζίνη

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης έχει χαρακτηριστεί εκτενώς σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά από του στόματος χορήγηση, η εμπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε

ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος να επιτυγχάνονται σε διάμεσο χρόνο t_{max} 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ακολούθως, οι συγκεντρώσεις πλάσματος έφθιναν με διφασικό τρόπο με μια φάση ταχείας κατανομής και μια σχετικά βραδεία τελική φάση. Η σταθεροποιημένης κατάστασης μέση AUC πλάσματος και η C_{max} ήταν 1870 nmol.h/l και 259 nmol/l με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 4740 nmol.h/l και 687 nmol/l με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg μία φορά την ημέρα. Η συστηματική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της εμπαγλιφλοζίνης εφάπαξ δόσης και σταθερής κατάστασης ήταν παρόμοιες, υποδηλώνοντας γραμμική φαρμακοκινητική σε σχέση με το χρόνο. Δεν υπήρχαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης μεταξύ υγιών εθελοντών και ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης 5 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα και της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg χορηγούμενης μία φορά την ημέρα συγκρίθηκαν σε υγιή άτομα. Η συνολική έκθεση (AUC_{ss}) σε εμπαγλιφλοζίνη σε χρονικό διάστημα 24 ωρών με εμπαγλιφλοζίνη 5 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα ήταν παρόμοια με αυτήν με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Όπως αναμένεται, η εμπαγλιφλοζίνη 5 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης χορηγούμενης μία φορά την ημέρα οδήγησε σε χαμηλότερη C_{max} και υψηλότερες τιμές ελάχιστων συγκεντρώσεων εμπαγλιφλοζίνης (C_{min}).

Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης 25 mg μετά από τη λήψη ενός γεύματος υψηλών λιπαρών και υψηλών θερμίδων οδήγησε σε ελαφρά μικρότερη έκθεση. Η AUC μειώθηκε κατά 16 % περίπου και η C_{max} μειώθηκε κατά 37 % περίπου σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική και η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν όταν τα δισκία συνδυασμού Synjardy (εμπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη) χορηγήθηκαν με υπερθερμιδικό γεύμα με υψηλά λιπαρά.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε ότι είναι 73,8 l με βάση την ανάλυση της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού. Μετά από τη χορήγηση από του στόματος διαλύματος [^{14}C]-εμπαγλιφλοζίνης σε υγιείς εθελοντές, ο καταμερισμός ερυθροκυττάρων ήταν περίπου 37 % και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 86 %.

Βιομετασχηματισμός

Δεν ανιχνεύθηκαν μείζονες μεταβολίτες της εμπαγλιφλοζίνης στο ανθρώπινο πλάσμα, όπως ορίζεται ως τουλάχιστον 10 % του συνολικού σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού και οι πιο διαδεδομένοι μεταβολίτες ήταν τρία συζυγή γλυκουρονίδια (2-, 3- και 6-O γλυκουρονίδιο). *In vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι η κύρια οδός μεταβολισμού της εμπαγλιφλοζίνης στον άνθρωπο είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω των 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών της ουριδίνης UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 και UGT1A9.

Αποβολή

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η φαινόμενη τελική ημίσεια ζωής αποβολής της εμπαγλιφλοζίνης εκτιμήθηκε ότι είναι 12,4 ώρες και η φαινόμενη κάθαρση μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν 10,6 l/ώρα. Οι διακυμάνσεις μεταξύ ατόμων και οι υπολειμματικές διακυμάνσεις για την κάθαρση εμπαγλιφλοζίνης μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν 39,1 % και 35,8 % αντιστοίχως. Με δόσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως, σταθερής κατάστασης συγκεντρώσεις πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης επιτεύχθηκαν στην πέμπτη δόση. Σε συνέπεια με την ημίσεια ζωής, έως και 22 % συσσώρευση, αναφορικά με την AUC πλάσματος παρατηρήθηκε σε σταθερή κατάσταση. Μετά από του στόματος χορήγηση διαλύματος εμπαγλιφλοζίνης επισημασμένης με [^{14}C] σε υγιείς εθελοντές, περίπου το 96 % της χορηγηθείσας με το φάρμακο ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα (41 %) ή τα ούρα (54 %). Το μεγαλύτερο μέρος της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν αμετάβλητο μητρικό φάρμακο και περίπου η μισή

σχετιζόμενη με το φάρμακο ραδιενέργεια που απεκκρίθηκε στα ούρα ήταν αμετάβλητο μητρικό φάρμακο.

Ειδιοκοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 - < 90$ ml/min) και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια/νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD), η AUC της εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά περίπου 18 %, 20 %, 66 % και 48 % αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης ήταν παρόμοια σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια/ESRD σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα κορυφαία επίπεδα πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης ήταν περίπου 20 % υψηλότερα σε άτομα με ήπια και βαριά νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού κατέδειξε ότι η φαινόμενη κάθαρση της εμπαγλιφλοζίνης μετά από του στόματος χορήγηση μειώθηκε με μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης, οδηγώντας σε αύξηση στην έκθεση στο φάρμακο.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την ταξινόμηση Child-Pugh, η AUC της εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά περίπου 23 %, 47 % και 75 % και η C_{max} κατά περίπου 4 %, 23 % και 48 % αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δείκτης μάζας σώματος

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Σε αυτή την ανάλυση, η AUC εκτιμήθηκε ότι είναι 5,82 %, 10,4 %, και 17,3 % χαμηλότερη σε άτομα με ΔΜΣ 30, 35 και 45 kg/m², αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m².

Φύλο

Το φύλο δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Φυλή

Στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC εκτιμήθηκε ότι είναι 13,5 % υψηλότερη σε Ασιάτες με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m², σε σύγκριση με μη Ασιάτες με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m².

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια παιδιατρική μελέτη Φάσης 1 εξέτασε τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της εμπαγλιφλοζίνης (5 mg, 10 mg και 25 mg) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας ≥ 10 έως < 18 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που απαντώνται στα ενήλικα άτομα.

Μια παιδιατρική μελέτη Φάσης 3 εξέτασε τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική (μεταβολή της HbA1c από την αρχική τιμή) της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg με πιθανή αύξηση της δόσης στα 25 mg σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης που παρατηρήθηκε ήταν συνολικά συγκρίσιμη στους ενήλικες και στα παιδιά και τους εφήβους. Η από του στόματος χορήγηση της εμπαγλιφλοζίνης οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς.

Οι γεωμετρικές μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις και οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν ήταν 26,6 nmol/l και 308 nmol/l με την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg μία φορά την ημέρα και 67,0 nmol/l και 525 nmol/l με την εμπαγλιφλοζίνη 25 mg μία φορά την ημέρα.

Μετφορμίνη

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος δόση μετφορμίνης, ο $T_{\max}$ επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60 % σε υγιή άτομα. Μετά από μία δόση από του στόματος, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20 - 30 %. Μετά από χορήγηση από του στόματος, η απορρόφηση της μετφορμίνης είναι κορέσιμη και ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης είναι μη γραμμική. Στις συνιστώμενες δόσεις και τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα μετφορμίνης, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και είναι γενικά κάτω του 1 μικρογραμμάριου/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα ($C_{\max}$) δεν υπερέβησαν τα 5 μικρογραμμάρια/ml, ακόμα και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει τον βαθμό της απορρόφησης της μετφορμίνης και την καθυστερεί ελαφρώς. Κατόπιν χορήγησης μιας δόσης 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, παρατηρήθηκαν 40 % χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος, 25 % μείωση στην AUC και 35 λεπτών παράταση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος. Η κλινική συνάφεια αυτών των μειώσεων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ό,τι στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθροκύτταρα πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) κυμαινόταν μεταξύ 63 - 276 l.

Βιομετασχηματισμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μετφορμίνη απεκκρίνεται με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Μετά από δόση από του στόματος, η φαινόμενη τελική ημιζωή της αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Όταν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με αυτήν της κρεατινίνης και έτσι η ημιζωή της αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη μονής δόσης: μετά από μονές δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg, οι παιδιατρικοί ασθενείς κατέδειξαν παρόμοιο προφίλ φαρμακοκινητικής με εκείνο που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς.

Μελέτη πολλαπλής δόσης: Μετά από επανειλημμένες δόσεις των 500 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς, η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ($C_{\max}$) και η συστηματική έκθεση (AUC_{0-12}) ήταν περίπου 33 % και 40 % χαμηλότερη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που έλαβαν επανειλημμένες δόσεις των 500 mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες. Επειδή η δόση τιτλοποιείται μεμονωμένα με βάση τον γλυκαιμικό έλεγχο, αυτό έχει περιορισμένη κλινική συνάφεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη

Μελέτες γενικής τοξικότητας σε επίμυες διάρκειας έως και 13 εβδομάδων πραγματοποιήθηκαν με τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης και δεν κατέδειξαν οποιαδήποτε πρόσθετα όργανα-στόχους σε σύγκριση με την εμπαγλιφλοζίνη ή τη μετφορμίνη χορηγούμενες μόνες τους. Μερικές αποκρίσεις αυξήθηκαν με τη θεραπεία συνδυασμού, όπως οι επιδράσεις στη νεφρική φυσιολογία, την ηλεκτρολυτική ισορροπία και την οξεοβασική κατάσταση. Ωστόσο, μόνο η υποχλωραιμία θεωρήθηκε ανεπιθύμητη σε εκθέσεις περίπου 9- και 3-φορές την κλινική έκθεση AUC της μέγιστης συνιστώμενης δόσης εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης αντίστοιχα.

Μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κυοφορούντες επίμυες δεν κατέδειξε τερατογόνο δράση που να αποδίδεται στη συγχορήγηση εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης σε εκθέσεις περίπου 14 φορές την κλινική έκθεση AUC σε εμπαγλιφλοζίνη που συσχετίζεται με την υψηλότερη δόση και 4 φορές την κλινική έκθεση AUC σε μετφορμίνη που συσχετίζεται με τη δόση 2.000 mg.

Εμπαγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου.

Σε μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά και σκύλους, παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας σε εκθέσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 10 φορές την κλινική δόση της εμπαγλιφλοζίνης. Ως επί το πλείστον, η τοξικότητα ήταν συνεπής με δευτερεύουσα φαρμακολογία σχετιζόμενη με απώλεια γλυκόζης στα ούρα και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου μειωμένου σωματικού βάρους και σωματικού λίπους, αυξημένης κατανάλωσης τροφής, διάρροιας, αφυδάτωσης, μειωμένης γλυκόζης ορού και αυξήσεων σε άλλες παραμέτρους του ορού που αντανακλούν αυξημένο πρωτεϊνικό μεταβολισμό και γλυκονογένεση, αλλαγές στα ούρα, όπως πολυουρία και γλυκοζουρία και μικροσκοπικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης επασβέστωσης στους νεφρούς και σε ορισμένους μαλακούς και αγγειακούς ιστούς. Μικροσκοπική ένδειξη των επιδράσεων της υπερβολικής φαρμακολογίας στο νεφρό παρατηρήθηκε σε μερικά είδη, συμπεριλαμβανομένης σωληναριακής διάτασης, καθώς και σωληναριακής και πυελικής μεταλλοποίησης σε περίπου 4 φορές την κλινική AUC έκθεση εμπαγλιφλοζίνης που σχετίζεται με τη δόση των 25 mg.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν είναι γονοτοξική.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών, η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε θήλεις επίμυες έως και την υψηλότερη δόση των 700 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε περίπου 72 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση AUC σε εμπαγλιφλοζίνη. Σε άρρενες επίμυες, σχετιζόμενες με τη θεραπεία καλοήθεις αγγειακές υπερπλαστικές βλάβες (αιμαγγειώματα) των μεσεντέριων λεμφαδένων παρατηρήθηκαν στην υψηλότερη δόση, αλλά όχι σε 300 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 26 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Οι όγκοι διάμεσων κυττάρων στους όρχεις παρατηρήθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε επίμυες σε 300 mg/kg/ημέρα και άνω, αλλά όχι σε 100 mg/kg/ημέρα που αντιστοιχούν σε περίπου 18 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Αμφότεροι οι όγκοι είναι συχνόι σε επίμυες και είναι απίθανο να είναι συναφείς για τον άνθρωπο.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε θήλεις ποντικούς σε δόσεις έως και 1.000 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 62 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Σε άρρενες ποντικούς, η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσε νεφρικούς όγκους σε δόση 1.000 mg/kg/ημέρα αλλά όχι σε 300 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 11 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Ο τρόπος δράσης για αυτούς τους όγκους εξαρτάται από τη φυσική προδιάθεση του άρρενα ποντικού στη νεφρική παθολογία και μια μεταβολική οδό που δεν έχει

αντίστοιχο στον άνθρωπο. Οι νεφρικοί όγκοι των αρρένων ποντικών θεωρούνται μη συναφείς για τον άνθρωπο.

Σε εκθέσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ την έκθεση στον άνθρωπο μετά από θεραπευτικές δόσεις, η εμπαγλιφλοζίνη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου. Η εμπαγλιφλοζίνη χορηγούμενη κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν ήταν τερατογόνος. Μόνο σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις, η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσε επίσης κάμψη οστών άκρων στους επίμυες και αυξημένη απώλεια εμβρύου ή κυήματος σε κονίκλους.

Σε μελέτες προ- και μεταγεννητικής τοξικότητας σε επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση βάρους των απογόνων σε μητρικές εκθέσεις περίπου 4 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Τέτοια επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε συστηματική έκθεση ίση με τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα στον αρουραίο, όταν η εμπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, διαπιστώθηκε μια όχι ανεπιθύμητη, ελάχιστη έως ήπια διαστολή των νεφρικών σωληναρίων και της πυέλου στους νεαρούς αρουραίους μόνο στα 100 mg/kg/ημέρα, τα οποία προσεγγίζουν 11 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 25 mg. Τα ευρήματα αυτά ήταν απόντα μετά από μια περίοδο ανάρρωσης 13 εβδομάδων χωρίς φάρμακο.

Μετορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα για τη μετορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης ή τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Σε επίπεδα δόσης 500 mg/kg/ημέρα, που χορηγήθηκαν σε επίμυες Wistar Hannover, και που συσχετίζονται με 7 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση μετορμίνης για τον άνθρωπο (MRHD), παρατηρήθηκε τερατογένεση της μετορμίνης, κυρίως εμφανής ως αύξηση στον αριθμό σκελετικών δυσπλασιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Αμυλο αραβοσίτου
Κοποβιδόνη (Κ-τιμή ονομαστικά 28)
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Αμυλο αραβοσίτου
Κοποβιδόνη (Κ-τιμή ονομαστικά 28)
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/PVDC/Al.
Μεγέθη συσκευασίας 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1), 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) και 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 01 Απριλίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
5^ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί, Αττική, 19441
Ελλάδα

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Γαλλία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/001 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/002 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/003 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/004 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/005 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/037 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/006 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/850 mg δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ –
ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟΥ – 5 mg/850 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία: 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολυσκευασία: 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολυσκευασία: 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/007 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/008 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/009 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ – ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ – 5 mg/850 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/007 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/008 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/009 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/010 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/011 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/012 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/013 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/014 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/038 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/015 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/1.000 mg δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ –
ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟΥ – 5 mg/1.000 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία: 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολυσκευασία: 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολυσκευασία: 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/016 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/017 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/018 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ – ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ – 5 mg/1.000 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/016 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/017 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/018 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/019 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/020 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/021 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/022 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/023 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/039 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/024 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 12,5 mg/850 mg δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ –
ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟΥ – 12,5 mg/850 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία: 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολυσκευασία: 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολυσκευασία: 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/025 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/026 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/027 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ – ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ – 12,5 mg/850 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/025 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/026 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/027 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/028 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/029 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/030 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/031 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/032 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/040 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/033 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ –
ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟΥ – 12,5 mg/1.000 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία: 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία: 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία: 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/034 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/035 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/036 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ – ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ – 12,5 mg/1.000 mg****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1003/034 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/035 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1003/036 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Synjardy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Synjardy
3. Πώς να πάρετε το Synjardy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Synjardy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Synjardy και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Synjardy

Το Synjardy περιέχει δύο δραστικές ουσίες, εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη. Καθεμία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που καλούνται «αντιδιαβητικά από το στόμα». Αυτά είναι φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια νόσος που προέρχεται τόσο από τα γονίδιά σας όσο και από τον τρόπο ζωής σας. Εάν έχετε διαβήτη τύπου 2, τότε το πάγκρεάς σας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη για να ελέγχει το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα σας και ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά τη δική του ινσουλίνη. Αυτό οδηγεί σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας που μπορούν να οδηγήσουν σε ιατρικά προβλήματα, όπως καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο, τύφλωση και κακή κυκλοφορία στα άκρα σας.

Πώς δρα το Synjardy

Η εμπαγλιφλοζίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που καλούνται αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2). Δρα μπλοκάροντας την πρωτεΐνη SGLT2 στους νεφρούς σας. Αυτό προκαλεί την αποβολή του σακχάρου του αίματος (γλυκόζη) στα ούρα σας. Η μετφορμίνη δρα με διαφορετικό τρόπο για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου του αίματος, κυρίως αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

Κατ' αυτόν τον τρόπο, το Synjardy μειώνει την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να συμβάλλει στην πρόληψη καρδιακής νόσου.

Ποια είναι η χρήση του Synjardy

- Το Synjardy προστίθεται στη διαίτα και στην άσκηση για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες ασθενείς και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω, των οποίων ο διαβήτης δεν μπορεί να ελεγχθεί με προσθήκη μετφορμίνης μόνο ή μετφορμίνης με άλλα φάρμακα για τον διαβήτη.
- Το Synjardy μπορεί επίσης να συνδυαστεί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Αυτά μπορεί να είναι φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα ή που λαμβάνονται με ένεση, όπως η ινσουλίνη.
- Επιπρόσθετα, το Synjardy μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη τόσο εμπαγλιφλοζίνης όσο και μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία. Για την αποφυγή της υπερδοσολογίας, μη συνεχίζετε να λαμβάνετε ξεχωριστά δισκία εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα για διαίτα και άσκηση που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Synjardy

Μην πάρετε το Synjardy

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εμπαγλιφλοζίνη, τη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6);
- εάν έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη, με, για παράδειγμα, σοβαρή υπεργλυκαιμία (πολύ υψηλή γλυκόζη στο αίμα), ναυτία, έμετο, διάρροια, ταχεία απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλ. «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που καλούνται «κετονικά σώματα» συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κόμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- εάν έχετε παρουσιάσει στο παρελθόν διαβητικό προκόμα;
- εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να περιορίσει την ημερήσια δόση σας ή να σας ζητήσει να πάρετε ένα διαφορετικό φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Synjardy»).
- εάν έχετε βαριά λοίμωξη όπως λοίμωξη που επηρεάζει το αναπνευστικό ή βρογχικό σας σύστημα ή τα νεφρά σας. Οι σοβαρές λοιμώξεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε προβλήματα με τα νεφρά, τα οποία μπορούν να σας θέσουν σε κίνδυνο για γαλακτική οξέωση (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- εάν έχετε χάσει πολύ νερό από το σώμα σας (αφυδάτωση), π.χ. λόγω παρατεταμένης ή βαριάς διάρροιας ή εάν έχετε κάνει εμετό πολλές φορές στη σειρά. Η αφυδάτωση ενδέχεται να οδηγήσει σε προβλήματα με τα νεφρά, τα οποία μπορούν να σας θέσουν σε κίνδυνο για γαλακτική οξέωση (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε υποστεί πρόσφατα καρδιακή προσβολή, έχετε σοβαρά προβλήματα με το κυκλοφορικό σας (όπως «σοκ») ή έχετε αναπνευστικές δυσκολίες. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε έλλειψη στην παροχή οξυγόνου στον ιστό, η οποία μπορεί να σας θέσει σε κίνδυνο για γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας.
- εάν πίνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνευματωδών, είτε καθημερινά είτε ενίοτε (βλ. παράγραφο «Το Synjardy με οινοπνευματώδη»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης

Το Synjardy μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που λέγεται γαλακτική οξέωση, ιδιαιτέρως εάν τα νεφρά σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές

λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινοπνευματωδών, αφυδάτωση (βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξείες σοβαρές καρδιακές νόσοι).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Synjardy για σύντομο χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Synjardy και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- κοιλιαλγία (κοιλιακός πόνος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη σωματική θερμοκρασία και καρδιακός παλμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια ιατρική επείγουσα κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη θεραπεία με αυτό:

- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα ναυτίας ή ναυτία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο και σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μέχρι να σας συμβουλευσει περαιτέρω ο γιατρός σας. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένα σημείο «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα σπάνιο, αλλά σοβαρό, μερικές φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορείτε να αποκτήσετε από το διαβήτη λόγω αυξημένων επιπέδων «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, που παρατηρούνται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με παρατεταμένη νηστεία, κατάχρηση αλκοόλ, αφυδάτωση, αιφνίδια μείωση στη δόση της ινσουλίνης ή αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω μείζονος εγχείρησης ή σοβαρής πάθησης.
- εάν έχετε «διαβήτη τύπου 1» – αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται συνήθως όταν είστε νέος και ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη. Δεν πρέπει να πάρετε το Synjardy εάν έχετε διαβήτη τύπου 1
- μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο αφυδάτωσης, για παράδειγμα:
 - εάν κάνετε εμετό, έχετε διάρροια ή πυρετό, ή εάν δεν μπορείτε να φάτε ή να πιείτε
 - εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων [διουρητικά] ή μειώνουν την αρτηριακή πίεση
 - εάν είστε 75 ετών και άνω

Τα πιθανά σημεία αναγράφονται στην παράγραφο 4 υπό την κεφαλίδα «αφυδάτωση». Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Synjardy έως ότου αναρρώσετε για να αποτραπεί η απώλεια υπερβολικών σωματικών υγρών. Ρωτήστε σχετικά με τρόπους αποτροπής της αφυδάτωσης.

- εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη του νεφρού ή του ουροποιητικού συστήματος με πυρετό. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Synjardy έως ότου αναρρώσετε;

- εάν πρέπει να υποβληθείτε σε εξέταση με ιωδιούχους σκιαγραφικούς παράγοντες (όπως ακτινογραφία ή σάρωση). Περισσότερες πληροφορίες παρέχονται παρακάτω στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Synjardy»

Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

Χειρουργική επέμβαση

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Synjardy.

Νεφρική λειτουργία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Synjardy, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

Φροντίδα ποδιών

Όπως για όλους τους διαβητικούς ασθενείς, είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε όλες τις άλλες συστάσεις που σας έδωσε ο επαγγελματίας υγείας σας σχετικά με τη φροντίδα ποδιών.

Γλυκόζη ούρων

Λόγω του τρόπου δράσης αυτού του φαρμάκου, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Synjardy μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Λόγω περιορισμένων δεδομένων συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Άλλα φάρμακα και Synjardy

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy πριν και κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Synjardy.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του Synjardy. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά), όπως το Synjardy μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρού. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Synjardy. Τα πιθανά σημεία απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρού από τον οργανισμό σας αναγράφονται στην παράγραφο 4.
- άλλα φάρμακα που μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή ένα φάρμακο κατηγορίας των «σουλφονουριδίων». Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει τη μείωση της

δόσης αυτών των άλλων φαρμάκων, για την αποφυγή της εμφάνισης πολύ χαμηλών επιπέδων σακχάρου του αίματος (υπογλυκαιμία).

- φάρμακα που μπορεί να αλλάξουν την ποσότητα της μεταφορμίνης στο αίμα σας, ιδίως εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία (όπως βεραπαμίλη, ριφαμπικίνη, σιμετιδίνη, ντολουτεγκραβίρη, ρανολαζίνη, τριμεθοπρίμη, βανδετανίμη, ισαβουκοναζόλη, κριζοτινίμη, ολαπαρίμη).
- βρογχοδιασταλτικά (β2-αγωνιστές) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)
- κορτικοστεροειδή (που λαμβάνονται από το στόμα, με ένεση ή με εισπνοή), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής σε νόσους όπως το άσθμα και η αρθρίτιδα.
- φάρμακα που περιέχουν οινόπνευμα (βλ. παράγραφο «Το Synjardy με οινόπνευματώδη»).
- ιωδιούχους σκιαγραφικούς παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια μιας ακτινογραφίας, βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- εάν παίρνετε λίθιο, επειδή το Synjardy μπορεί να μειώσει την ποσότητα λιθίου στο αίμα σας.

Το Synjardy με οινόπνευματώδη

Αποφύγετε την υπερβολική πρόσληψη οινόπνευματών ενώ παίρνετε το Synjardy καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το Synjardy, εάν είστε έγκυος. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο είναι επιβλαβές για το αγέννητο παιδί.

Η μεταφορμίνη περνάει στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό εάν η εμπαγλιφλοζίνη περνά στο ανθρώπινο γάλα. Μην πάρετε το Synjardy, εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Synjardy έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που λέγονται σουλφονουλουργίες ή με ινσουλίνη μπορεί να προκληθούν πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), που μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα όπως ρίγος, ιδρώτα και αλλαγές στην όραση και μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθάνεστε ζάλη ενόσω παίρνετε το Synjardy.

3. Πώς να πάρετε το Synjardy

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ποια είναι η δόση

Η δόση του Synjardy ποικίλλει ανάλογα με την κατάστασή σας και τις δόσεις των φαρμάκων για τον διαβήτη που παίρνετε επί του παρόντος. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση σας όπως χρειάζεται και θα σας ενημερώσει ακριβώς ποια περιεκτικότητα αυτού του φαρμάκου να πάρετε.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Ο γιατρός σας θα ξεκινήσει κανονικά τη θεραπεία με το Synjardy συνταγογραφώντας την περιεκτικότητα του δισκίου που παρέχει την ίδια δόση μεταφορμίνης που ήδη λαμβάνετε (850 mg ή 1.000 mg δύο φορές την ημέρα) και τη χαμηλότερη δόση εμπαγλιφλοζίνης (5 mg δύο φορές την ημέρα). Εάν λαμβάνετε ήδη αμφοτέρωτα τα φάρμακα

ξεχωριστά, ο γιατρός σας θα ξεκινήσει θεραπεία με δισκία Synjardy που θα παρέχουν την ίδια ποσότητα αμφοτέρων. Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση ή να αποφασίσει να χρησιμοποιήσει ένα εναλλακτικό φάρμακο.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό.
- Πάρτε τα δισκία με τα γεύματα για να μειώσετε την πιθανότητα στομαχικών ενοχλήσεων.
- Πάρτε το δισκίο δύο φορές την ημέρα από το στόμα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει το Synjardy μαζί με κάποιο άλλο φάρμακο για τον διαβήτη. Θυμηθείτε να παίρνετε όλα τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να επιτύχετε τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τις δόσεις σας για τον έλεγχο του σακχάρου του αίματός σας.

Η κατάλληλη διαίτα και η άσκηση βοηθούν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματός σας. Είναι σημαντικό να παραμένετε στο πρόγραμμα διαίτας και άσκησης που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας ενόσω παίρνετε το Synjardy.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Synjardy από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία Synjardy από ό,τι έπρεπε, μπορεί να εμφανίσετε γαλακτική οξέωση. Τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης είναι μη ειδικά όπως αίσθηση αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, έμετος, κοιλιακός πόνος με μυϊκές κράμπες, γενική αίσθηση αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση και δυσκολία στην αναπνοή. Επιπλέον συμπτώματα είναι η μειωμένη θερμοκρασία του σώματος και ο μειωμένος καρδιακός παλμός. **Εάν σας συμβεί αυτό, ενδέχεται να χρειαστείτε άμεση θεραπεία στο νοσοκομείο, διότι η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Σταματήστε τη λήψη αυτού του φαρμάκου αμέσως και επικοινωνήστε απευθείας με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 2). Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Synjardy

Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν δεν το θυμηθείτε έως τη στιγμή της επόμενης δόσης σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε και συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα. Μην πάρετε διπλή δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας, εκτός εάν υποψιάζεστε ότι έχετε διαβητική κετοξέωση, γαλακτική οξέωση ή εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να σχετίζεται με αφυδάτωση (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας μπορεί να αυξηθούν, εάν σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο, εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σοβαρή αλλεργική αντίδραση, που παρατηρείται με όχι συχνή συχνότητα (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα)

Τα πιθανά σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν:

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση)

Γαλακτική οξέωση, που εμφανίζεται πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10.000 άτομα)

Το Synjardy μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο 2). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy και να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Διαβητική κετοξέωση, που εμφανίζεται σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε 1.000 άτομα)

Αυτά είναι τα σημεία διαβητικής κετοξέωσης (βλ. παράγραφο 2):

- αυξημένα επίπεδα «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα ναυτίας ή ναυτία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας.

Αυτό μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με Synjardy.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως μόλις παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία), που παρατηρείται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Εάν πάρετε το Synjardy με ένα άλλο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει χαμηλό σάκχαρο αίματος, όπως μία σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη, ο κίνδυνος να εμφανίσετε χαμηλό σάκχαρο αίματος είναι μεγαλύτερος. Τα σημεία χαμηλού σακχάρου του αίματος μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ρίγος, ιδρώτα, αίσθηση μεγάλου άγχους ή σύγχυσης, ταχύ καρδιακό ρυθμό
- υπερβολική πείνα, πονοκέφαλο

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος και το τι να κάνετε εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία. Εάν έχετε συμπτώματα χαμηλού σακχάρου αίματος, φάτε δισκία γλυκόζης, ένα σνακ υψηλών σακχάρων ή πιείτε χυμό φρούτων. Μετρήστε το σάκχαρο του αίματός σας εάν είναι δυνατόν και αναπαυθείτε.

Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, που παρατηρείται συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα)

Τα σημεία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος είναι:

- αίσθηση καύσου κατά την ούρηση
- θολή εμφάνιση ούρων
- πόνος στην πύελο ή στη μέση (όταν υπάρχει λοίμωξη των νεφρών)

Η επιτακτική ανάγκη για ούρηση ή η πιο συχνή ούρηση μπορεί να οφείλονται στον τρόπο που δρα το Synjardy. Ωστόσο, επειδή αυτά μπορεί επίσης να αποτελούν σημεία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, εάν παρατηρήσετε μια αύξηση σε τέτοια συμπτώματα, θα πρέπει επίσης να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Αφυδάτωση, που παρατηρείται όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα)

Τα σημεία αφυδάτωσης δεν είναι ειδικά, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ασυνήθιστη δίψα
- ίλιγγο ή ζαλάδα σε όρθια θέση
- λιποθυμία ή απώλεια συνείδησης

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω παίρνετε το Synjardy:

Πολύ συχνές

- αίσθηση αναούλας (ναυτία), έμετος
- διάρροια ή κοιλιακός πόνος
- ανορεξία

Συχνές

- λοίμωξη από ζυμομύκητες των γεννητικών οργάνων (μυκητίαση)
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το σύνηθες ή ανάγκη για συχνότερη ούρηση
- φαγούρα
- εξάνθημα ή κοκκίνισμα του δέρματος – μπορεί να είναι κνησμώδες και να περιλαμβάνει επηρμένα εξογκώματα, εξίδρωση υγρού ή φουσκάλες
- μεταβολές στη γεύση
- δίψα
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν μια αύξηση στα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλη)
- δυσκοιλιότητα
- μειωμένα ή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική κούραση (κόπωση), επώδυνη και κόκκινη γλώσσα (γλωσσίτιδα), μούδιασμα (παραίσηση) ή ωχρο ή κίτρινο δέρμα). Ο γιατρός σας μπορεί να κανονίσει ορισμένες εξετάσεις για να διαπιστώσει την αιτία των συμπτωμάτων σας, διότι ορισμένα από αυτά μπορεί να προκαλούνται επίσης από τον διαβήτη ή να οφείλονται σε άλλα μη σχετιζόμενα προβλήματα υγείας.

Όχι συχνές

- κνίδωση
- πίεση ή πόνος κατά την κένωση της ουροδόχου κύστης
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν μια μείωση στη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ή ουρία)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν αυξήσεις στην ποσότητα ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (αιματοκρίτης)

Σπάνιες

- νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού

Πολύ σπάνιες

- ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- φλεγμονή των νεφρών (διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Synjardy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη ή παρουσιάζει σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Synjardy

Οι δραστικές ουσίες είναι η εμπαγλιφλοζίνη και η μετφορμίνη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Synjardy 5 mg/850 mg (δισκίο) περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Synjardy 5 mg/1.000 mg (δισκίο) περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Synjardy 12,5 mg/850 mg (δισκίο) περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Synjardy 12,5 mg/1.000 mg (δισκίο) περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: άμυλο αραβοσίτου, κοποβιδόνη, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
- Επικάλυψη με υμένιο: υπομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης.
Τα δισκία Synjardy 5 mg/850 mg και Synjardy 5 mg/1.000 mg περιέχουν επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172). Τα δισκία Synjardy 12,5 mg/850 mg και Synjardy 12,5 mg/1.000 mg περιέχουν επίσης μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Synjardy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι υποκίτρινου έως λευκού χρώματος, ωοειδή και αμφίκυρτα. Φέρουν την ένδειξη «S5» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «850» στην άλλη. Τα δισκία έχουν μήκος 19,2 mm και πλάτος 9,4 mm.

Τα Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι καφεκίτρινου χρώματος, ωοειδή και αμφίκυρτα. Φέρουν την ένδειξη «S5» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «1000» στην άλλη. Τα δισκία έχουν μήκος 21,1 mm και πλάτος 9,7 mm.

Τα Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού ροζ έως λευκού χρώματος, ωοειδή και αμφίκυρτα. Φέρουν την ένδειξη «S12» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «850» στην άλλη. Τα δισκία έχουν μήκος 19,2 mm και πλάτος 9,4 mm.

Τα Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι σκούρου, καστανοϊώδους χρώματος, ωοειδή και αμφίκυρτα. Φέρουν την ένδειξη «S12» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «1000» στην άλλη. Τα δισκία έχουν μήκος 21,1 mm και πλάτος 9,7 mm.

Τα δισκία διατίθενται σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1), 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) και 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
5^ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί, Αττική, 19441
Ελλάδα

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Γαλλία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.