

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки
Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин (empagliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин (empagliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин (empagliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин (empagliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки

Жълтеникаво-бяла, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „S5“ и логото на Boehringer Ingelheim от едната страна, и „850“ от другата страна (дължина на таблетката: 19,2 mm, ширина на таблетката 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Кафевеникаво-жълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „S5“ и логото на Boehringer Ingelheim от едната страна, и „1000“ от другата страна (дължина на таблетката: 21,1 mm, ширина на таблетката 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Розово-бяла, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „S12“ и логото на Boehringer Ingelheim от едната страна, и „850“ от другата страна (дължина на таблетката: 19,2 mm, ширина на таблетката 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Тъмнокоричено-лилава, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „S12“ и логото на Boehringer Ingelheim от едната страна, и „1000“ от другата страна (дължина на таблетката: 21,1 mm, ширина на таблетката 9,7 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Synjardy е показан за лечение на възрастни хора със захарен диабет тип 2, като допълнение към диетата и упражненията

- при пациенти с недостатъчен контрол при максималната поносима доза с метформин самостоятелно
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, при пациенти с недостатъчен контрол с метформин и тези лекарствени продукти
- при пациенти, които вече са на лечение с комбинацията от емпаглифлозин и метформин като две отделни таблетки.

За резултати от проучвания с оглед комбиниране, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития и проучваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90$ ml/min)

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. Дозировката трябва да бъде индивидуално определена на базата на настоящата схема на лечение на пациента, ефективността и поносимостта при използване на препоръчителната дневна доза от 10 mg или 25 mg емпаглифлозин, като при това не се надвишава максималната препоръчителна дневна доза метформин.

Пациенти с недостатъчен контрол с метформин (самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет)

При пациенти с недостатъчен контрол при лечение само с метформин или в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет препоръчителната начална доза Synjardy трябва да осигурява емпаглифлозин 5 mg два пъти дневно (дневна доза 10 mg) и доза метформин, подобна на прилаганата вече доза. При пациенти, които понасят обща дневна доза емпаглифлозин 10 mg и се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде повишена до обща дневна доза емпаглифлозин 25 mg.

Когато Synjardy се използва в комбинация със сулфониурейни производни и/или с инсулин, може да е необходима по-ниска доза сулфониурейно производно и/или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Пациенти преминаващи от лечение с отделни таблетки емпаглифлозин и метформин

Пациентите, преминаващи от лечение с отделни таблетки емпаглифлозин (10 mg или 25 mg обща дневна доза) и метформин на лечение със Synjardy, трябва да получават същата дневна доза емпаглифлозин и метформин, която са получавали или най-близката терапевтично подходяща доза метформин.

За различните дози метформин, Synjardy се предлага с различни количества активно вещество в дозова единица: 5 mg емпаглифлозин плюс 850 mg метформинов хидрохлорид, 5 mg емпаглифлозин плюс 1 000 mg метформинов хидрохлорид, 12,5 mg емпаглифлозин плюс 850 mg метформинов хидрохлорид и 12,5 mg емпаглифлозин плюс 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

Ако не е достъпна дозова форма на Synjardy с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

Таблица 1: Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане

GFR ml/min	Метформин	Емпаглифлозин
60-89	Максималната дневна доза е 3000 mg Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Максималната дневна доза е 25 mg.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Не трябва да се започва лечение с емпаглифлозин. Дозата трябва да се поддържа или коригира до максимална дневна доза от 10 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Не се препоръчва употреба на емпаглифлозин.
<30	Метформин е противопоказан	Не се препоръчва употреба на емпаглифлозин.

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Поради механизма на действие, понижената бъбречна функция ще доведе до намалена гликемична ефикасност на емпаглифлозин. Понеже метформин се екскретира чрез бъбреците, а пациентите в старческа възраст е по-вероятно да са с понижена бъбречна функция, Synjardy трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти. Необходимо е проследяване на бъбречната функция с цел подпомагане на предпазването от свързаната с метформин лактатна ацидоза, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.3 и 4.4). При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за обемно изчерпване (вж. точки 4.4 и 4.8). Поради ограничения терапевтичен опит с емпаглифлозин при пациенти на възраст 85 години и повече, не се препоръчва започване на терапия в тази популация (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Synjardy при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Synjardy трябва да се приема два пъти дневно с храна, за да се намалят нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин. Всички пациенти трябва да продължат диетата си с подходящо разпределение на приема на въглехидрати в хода на деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат ограничената си по калоричност диета.

Ако пациентът пропусне доза, трябва да я приеме веднага щом си спомни. Не трябва, обаче, да се приема двойна доза по едно и също време. В подобен случай пропуснатата доза трябва да се прескочи.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза)
- Диабетна предкома.
- Тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30 \text{ ml/min}$).
- Остри състояния, които биха могли да променят бъбречната функция като: дехидратация, тежка инфекция, шок.
- Заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия (особено остро заболяване, или влошаване на хронично заболяване), като: декомпенсирана сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок.
- Чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Synjardy не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително дапаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози емпаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, болки в корема, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. Ако тези симптоми се проявят, пациентите трябва незабавно да бъдат оценени за кетоацидоза, независимо от нивото на кръвната захар.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургически интервенции или поради сериозни заболявания. И в двата случая, лечението с емпаглифлозин може да се възобнови след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с емпаглифлозин, трябва да се вземат под внимание факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за развитие на ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти със захарен диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишени нужди от инсулин поради остро протичаща болест, операции или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти инхибиторите на SGLT2 трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение със SGLT2 инхибитор, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се развива често при пациенти с диабет тип 1, които са на лечение с инхибитори на SGLT2.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатната ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН на кръвта (<7,35), повишени нива на плазмения лактат (>5 mmol/l повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.5.

Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това, вж. точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR <30 ml/мин и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вж. точка 4.3).

Сърдечна функция

Пациентите със сърдечна недостатъчност са с повишен риск от хипоксия и бъбречна недостатъчност. При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, Synjardy може да се използва при редовно проследяване на сърдечната и бъбречната функции. Synjardy е противопоказан при пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност, поради съдържанието на метформин (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Има съобщения за чернодробно увреждане при клинични изпитвания с емпаглифлозин. Не е установена причинно-следствена връзка между емпаглифлозин и чернодробно увреждане.

Операция

Метформин трябва да се спре по време на операция под обща спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Риск от обемно изчерпване

Въз основа на механизма на действие на инхибиторите на SGLT2, осмотичната диуреза, която съпътства терапевтичната глюкозурия, може да доведе до умерен спад на кръвното налягане (вж. точка 5.1). По тази причина е необходимо повишено внимание при пациенти, за които индуцираният от емпаглифлозин спад на кръвното налягане може да представлява риск, като при пациентите с установено сърдечно-съдово заболяване, такива на антихипертензивно лечение с анамнеза за хипотония, или пациенти на възраст 75 години и повече.

При наличие на състояния, които могат да доведат до загуба на течности (напр. стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно проследяване на обема на кръвта (напр. физикално изследване, измерване на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително хематокрит) и електролитите при пациентите, приемащи Synjardy. Трябва да се обмисля временно прекъсване на лечението със Synjardy до коригиране на загубата на течности.

Инфекции на пикочните пътища

При сборните плацебо-контролирани двойнослепи проучвания с продължителност 18 до 24 седмици, общата честота на инфекции на пикочните пътища, за която се съобщава като нежелано събитие, е по-висока при пациентите на лечение с емпаглифлозин 10 mg на фона на метформин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо или емпаглифлозин 25 mg на фона на метформин (вж. точка 4.8). Усложнената инфекция на пикочните пътища (включително сериозни инфекции на пикочните пътища, пиелонефрит или уросепсис) е със сходна честота при пациентите на лечение с емпаглифлозин в сравнение с плацебо. Трябва, обаче, да се обмисля временно прекъсване на лечението при пациенти с усложнени инфекции на пикочните пътища.

Ампутации на долен крайник

Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при провеждащи се дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Не е известно дали това представлява ефект на класа лекарства. Важно е пациентите, както всички пациенти с диабет, да бъдат съветвани да полагат рутинни профилактични грижи за ходилата си.

Повишен хематокрит

При лечение с емпаглифлозин се наблюдава повишение на хематокрита (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст

Ефектът на емпаглифлозин върху екскрецията на глюкозата с урината е свързан с осмотичната диуреза, което би могло да повлияе върху общата хидратация. Възможно е пациентите на 75 години и по-възрастни да имат повишен риск от обемно изчерпване. По тази причина трябва да се обърне особено внимание на приема на течности при тези пациенти, в случай на едновременно прилагане на лекарствени продукти, които могат да доведат до хиповолемия (напр. диуретици, ACE инхибитори). Терапевтичният опит при пациенти на 85 години и по-възрастни е ограничен. Не се препоръчва да се започва лечение при тази популация (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност

Опитът при клас I-II по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит от клинични проучвания с емпаглифлозин при клас III-IV по NYHA. При проучването EMPA-REG OUTCOME, за 10,1% от пациентите се съобщава, че имат сърдечна недостатъчност на изходното ниво. Спадът на сърдечносъдовата смъртност при тези пациенти съответства на общата популация на проучването.

Лабораторна оценка на урината

Поради механизма на действие, пациентите, които приемат Synjardy, ще имат положителни тестове за глюкоза в урината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на многократни дози емпаглифлозин и метформин не променя значимо фармакокинетиката нито на емпаглифлозин, нито на метформин при здрави участници.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия със Synjardy. Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните активни вещества.

Емпаглифлозин

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Понеже Synjardy съдържа емпаглифлозин, той може да засили диуретичния ефект на тиазидните и бримковите диуретици и може да повиши риска за дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози като сулфониурейни производни, могат да повишат риска от хипогликемия. По тази причина може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия при употребата им в комбинация с емпаглифлозин (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху емпаглифлозин

In vitro данните показват, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин 5'-дифосфоглюкуронилтрансферазите UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, и UGT2B7. Емпаглифлозин е субстрат на човешките ъптейк транспортери OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не и на OAT1 и OCT2. Емпаглифлозин е субстрат на P-гликопротеина (P-gp) и на BCRP (протеинът на резистентност на рак на гърдата, breast cancer resistance protein).

Едновременното приложение на емпаглифлозин с пробеницид (инхибитор на UGT ензимите и OAT3) води до повишаване на пиковите плазмени концентрации (C_{max}) на емпаглифлозин с 26 % и на площта под кривата концентрация/време (AUC) с 53 %. Тези промени не се считат за клинично значими.

Не е проучен ефектът на индуциране на UGT върху емпаглифлозин. Трябва да се избягва едновременното приложение с известни индуктори на UGT, поради евентуален риск от намаляване на ефикасността.

Проучване за взаимодействие с гемфиброзил (*in vitro* инхибитор на OAT3 и OATP1B1/1B3 транспортерите) показва, че след едновременно приложение, C_{max} на емпаглифлозин се повишава с 15 %, а AUC се повишава с 59 %. Тези промени не се считат за клинично значими.

Инхибирането на OATP1B1/1B3 транспортерите при едновременно приложение на рифампицин води до 75 % повишение на C_{max} и 35 % повишение на AUC на емпаглифлозин. Тези промени не се считат за клинично значими.

Експозицията на емпаглифлозин е сходна със или без едновременно приложение на верапамил (инхибитор на P-gp), което показва, че инхибирането на P-gp няма клинично значим ефект върху емпаглифлозин.

Проучванията за взаимодействия показват, че фармакокинетиката на емпаглифлозин не се повлиява при едновременно приложение с метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглипин, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, симвастатин, тораземид и хидрохлоротиазид.

Ефекти на емпаглифлозин върху други лекарствени продукти

На база на *in vitro* проучвания, емпаглифлозин не инхибира, инактивира или индуцира CYP450 изоформите. Емпаглифлозин не инхибира UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. По тази причина се приема, че лекарствени взаимодействия, които включват основните CYP450 и UGT изоформи, с емпаглифлозин и едновременно прилагани субстрати на тези ензими, са малко вероятни.

Емпаглифлозин не инхибира P-gp в терапевтични дози. Въз основа на *in vitro* проучвания, не се счита за вероятно емпаглифлозин да предизвика взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp. Едновременно приложение на емпаглифлозин с дигоксин (субстрат на P-gp) води до 6 % повишение на AUC и 14 % повишение C_{max} на дигоксин. Тези промени не се считат за клинично значими.

Емпаглифлозин не инхибира човешките ъптейк транспортери като OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* при клинично значими плазмени концентрации и следователно се приема, че лекарствени взаимодействия със субстратите на тези ъптейк транспортери са малко вероятни.

Проучванията за взаимодействия, проведени при здрави доброволци, показват, че емпаглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглипин, линаглиптин, симвастатин, варфарин, рамиприл, дигоксин, диуретици и орални контрацептиви.

Метформин

Не се препоръчва съпътстваща употреба

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробно увреждане.

Катионни лекарствени продукти

Катионни вещества, които се излъчват чрез тубулна секреция в бъбреците (напр. циметидин), могат да взаимодействат с метформин чрез конкуренция за общите транспортни системи в бъбречните тубули.

Йодирани контрастни вещества

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново, и е установено че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.4.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (СОХ) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъщо хипергликемично действие. Пациентите трябва да бъдат информирани и трябва по-често да измерват кръвната си захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се адаптира по време на лечение с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, като сулфониурейни производни, могат да повишат риска от хипогликемия. По тази причина може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия при употребата им в комбинация с метформин (вж. точки 4.2 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на този лекарствен продукт или емпаглифлозин при бременни жени. Проучванията при животни показват, че емпаглифлозин преминава през плацентата в късните периоди на бременността в много ограничена степен, но не показват преки или непреки нежелани ефекти, свързани с ранното ембрионално развитие. Проучванията при животни, обаче, показват нежелани ефекти по отношение на постнаталното развитие. Ограничени данни показват, че употребата на метформин при бременни жени не е свързана с повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с комбинацията от емпаглифлозин и метформин или само с метформин показват репродуктивна токсичност само при по-високи дози метформин (вж. точка 5.3).

Ако пациентката планира да забременее и по време на бременност, се препоръчва диабетът да не се лекува с този лекарствен продукт, а да се използва инсулин за поддържане на нивата на кръвната захар максимално близки до нормалните, за да се намали рискът от малформации на фетуса, които са свързани с абнормни нива на кръвната захар.

Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата. Не са установени ефекти при новородени/кърмачета, кърмени от жени на лечение с метформин. Липсват данни при хора за екскрецията на емпаглифлозин в кърмата. Наличните данни при животни показват екскреция на емпаглифлозин и метформин в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с този лекарствен продукт или с емпаглифлозин по отношение на ефекта върху фертилитета при хора. Проучванията при животни с емпаглифлозин и метформин не показват преки или непреки нежелани ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Synjardy повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране и работа с машини, особено когато Synjardy се използва в комбинация със сулфонилурейни производни и/или инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общо 12 245 пациенти със захарен диабет тип 2 са били лекувани в рамките на клинични проучвания за оценка на безопасността на емпаглифлозин, като допълваща терапия към метформин, от които 8 199 пациенти са били лекувани с емпаглифлозин като допълваща терапия към метформин или самостоятелно, или в допълнение към сулфонилурейно производно, пиоглитазон или инсулин.

В плацебо-контролирани двойнослепи изпитвания с 18 до 24-седмична експозиция, са включени 3 456 пациенти, от които 1 271 са били лекувани с емпаглифлозин 10 mg като допълваща терапия към метформин и 1 259 - с емпаглифлозин 25 mg като допълваща терапия към метформин. Най-често съобщаваните нежелани събития при клиничните изпитвания са били хипогликемия при комбинация с инсулин и/или сулфонилурейни производни, инфекции на пикочните пътища, инфекции на гениталния тракт и повишено уриниране (вж. описанието на избрани нежелани реакции). Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции при клиничните изпитвания с емпаглифлозин, като допълваща терапия към метформин, в сравнение с нежеланите реакции на отделните компоненти.

Табличен списък на нежелани реакции

Нежеланите реакции са посочени по абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), или много редки ($< 1/10\ 000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при плацебо-контролирани проучвания

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>		Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции ^{1,2} Инфекция на пикочните пътища ^{1,2}			
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хипогликемия (при употреба заедно със сулфонилурейни производни или инсулин) ¹	Жажда ²		Диабетна кетоацидоза ^{a, b}	Лактатна ацидоза ³ Недостиг на витамин В12 ^{3,4}
<i>Нарушения на нервната система</i>		Нарушения на вкуса ³			
<i>Съдови нарушения</i>			Обемно изчерпване ^{1,2}		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Стомашно-чревни симптоми ^{3,5}				
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>					Отклонения в чернодробните функционални показатели ³ Хепатит ³
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Сърбеж (генерализиран) ^{2,3}			Еритема ³ Уртикария ³
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Повишено уриниране ^{1,2}	Дизурия ²		
<i>Изследвания</i>		Повишени серумни липиди ^{2,c}	Повишено ниво на креатинин в кръвта/понижена скорост на гломерулна филтрация ¹ Повишен хематокрит ^{2,d}		

¹ Вижте подточките по-долу за допълнителна информация

² Идентифицирани нежелани реакции на монотерапията с емпаглифлозин

³ Идентифицирани нежелани реакции на монотерапията с метформин

⁴ Дългосрочното лечение с метформин се асоциира с понижаване на абсорбцията на витамин В12, което много рядко може да доведе до клинично значим недоимък на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия)

⁵ Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит, се развиват най-често по време на започването на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

^a получени от постмаркетинговия опит

^b вж. точка 4.4

^c Средните процентни повишения от изходните нива за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg спрямо плацебо, са съответно за общия холестерол 5,0% и 5,2% спрямо 3,7%; HDL-холестерол 4,6% и 2,7% спрямо -0,5%; LDL-холестерол 9,1% и 8,7% спрямо 7,8%; триглицериди 5,4% и 10,8% спрямо 12,1%.

^d Средните промени спрямо изходните нива на хематокрита са 3,6% и 4,0% за емпаглифлозин съответно 10 mg и 25 mg, в сравнение с 0% за плацебо. При проучването EMPA-REG Outcome, стойностите на хематокрита са се върнали към изходните след период на проследяване 30 дни след спиране на лечението.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

Честотата на хипогликемията зависи от основното лечение в отделните проучвания и е била сходна за емпаглифлозин и плацебо като допълнение към метформин, като допълнение към линаглиптин и метформин, за комбинацията от емпаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти в сравнение с такива, лекувани с емпаглифлозин и метформин като отделни компоненти и като допълнение към стандартната терапия. Забелязана е повишена честота при приложение на емпаглифлозин като допълнение към метформин и сулфониурейно производно (емпаглифлозин 10 mg: 16,1 %, емпаглифлозин 25 mg: 11,5 % и плацебо: 8,4 %), или като допълнение към метформин и инсулин (емпаглифлозин 10 mg: 31,3 %, емпаглифлозин 25 mg: 36,2 % и плацебо 34,7 %).

Тежка хипогликемия (събития, при които е необходима помощ)

Общата честота на пациентите с тежки хипогликемични събития е била ниска (< 1 %) и сходна за емпаглифлозин и плацебо като допълнение към метформин, и за комбинацията от емпаглифлозин и метформин при нелекувани досега пациенти в сравнение с такива, лекувани с емпаглифлозин и метформин като отделни компоненти и като допълнение към стандартната терапия. Тежки хипогликемични събития са настъпили при съответно 0,5 %, 0 % и 0,5 % от пациентите, лекувани с емпаглифлозин 10 mg, емпаглифлозин 25 mg и плацебо, когато е бил добавен към метформин и инсулин. Нито един пациент не е имал тежка хипогликемично събитие при комбиниране с метформин и сулфониурейно производно като допълнение към линаглиптин и метформин.

Инфекция на пикочните пътища

Общата честота на нежелани събития - инфекции на пикочните пътища е била по-висока при пациентите на лечение с метформин, които получават емпаглифлозин 10 mg (8,8 %) в сравнение с емпаглифлозин 25 mg (6,6 %) или плацебо (7,8 %). Подобно на плацебо, инфекция на пикочните пътища с емпаглифлозин се съобщава по-често при пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции на пикочните пътища. Тежестта на инфекциите на пикочните пътища (напр. лека/умерена/тежка) е била подобна на тази при плацебо. Събития с инфекция на пикочните пътища се съобщават по-често за емпаглифлозин 10 mg в сравнение с плацебо при пациенти от женски пол, но не и за емпаглифлозин 25 mg. Честотите на инфекциите на пикочните пътища са били ниски при пациентите от мъжки пол и са били равномерно разпределени между групите с различно лечение.

Вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции

Съобщенията за вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции са по-чести при пациентите на лечение с метформин, които получават емпаглифлозин 10 mg (4,0 %) и емпаглифлозин 25 mg (3,9 %) в сравнение с плацебо (1,3 %) и са по-чести за емпаглифлозин в сравнение с плацебо при пациенти от женски пол. Разликата в честотата е по-слабо изразена при пациентите от мъжки пол. Гениталните инфекции са били леки и умерени по интензитет, без тежки такива.

Повишено уриниране

Както се очаква от механизма на действие, наблюдава се повишено уриниране (който е определеният предпочитан термин, включвайки полакиурия, полиурия, ноктурия) с по-висока честота при пациентите на лечение с метформин, които получават емпаглифлозин 10 mg (3,0 %) и емпаглифлозин 25 mg (2,9 %) в сравнение с плацебо (1,4 %) като допълнение към лечение метформин. Повишеното уриниране е било предимно в лека или умерена степен по интензитет. Честотата на съобщенията за ноктурия е сравнима между плацебо и емпаглифлозин (< 1 %).

Обемно изчерпване

Общата честота на обемно изчерпване (включително предварително определените термини понижено кръвно налягане (измерено в амбулаторни условия), понижено систолно артериално налягане, дехидратация, хипотония, хиповолемия, ортостатична хипотония и синкоп) при пациентите на лечение с метформин, които получават емпаглифлозин е ниска: 0,6 % за емпаглифлозин 10 mg, 0,3 %, емпаглифлозин 25 mg и 0,1 % за плацебо. Ефектът на емпаглифлозин върху екскрецията на глюкоза с урината е свързан с осмотична диуреза, което би могло да повлияе върху общата хидратация при пациенти на 75-години и по-възрастни. При пациенти ≥ 75 години се съобщава за събития с обемно изчерпване при един единствен пациент, лекуван с емпаглифлозин 25 mg като допълнение към лечението с метформин.

Повишено ниво на креатинин в кръвта/понижена скорост на гломерулна филтрация

Общата честота на пациенти с повишено ниво на креатинин в кръвта и понижена скорост на гломерулна филтрация е била сходна между емпаглифлозин и плацебо като допълнение към метформин (повишено ниво на креатинин в кръвта: емпаглифлозин 10 mg 0,5%, емпаглифлозин 25 mg 0,1%, плацебо 0,4%; понижена скорост на гломерулна филтрация: емпаглифлозин 10 mg 0,1 %, емпаглифлозин 25 mg 0%, 0,2% плацебо).

Първоначалните повишения на креатинин и първоначалните понижения на изчислената скорост на гломерулна филтрация при пациенти, лекувани с емпаглифлозин като допълнителна терапия към лечение с метформин, са обикновено преходни по време на продължително лечение или обратими след прекратяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Емпаглифлозин

В рамките на контролирани клинични проучвания единични дози емпаглифлозин до 800 mg (съответстващи на 32 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при здрави доброволци и многократни дневни дози емпаглифлозин до 100 mg емпаглифлозин (съответстващи на 4 пъти най-високата препоръчителна дневна доза) при пациенти със захарен диабет тип 2, не са показали никаква токсичност. Емпаглифлозин повишава екскрецията на глюкоза с урината и

така води до повишен обем на урината. Наблюдаваният увеличен обем на урината не зависи от дозата и не е клинично значим. Няма опит с дози над 800 mg при хора.

Метформин

Не е наблюдавана хипогликемия при дози метформин до 85 g въпреки, че при подобни обстоятелства е възниквала лактатна ацидоза. Силно предозиране с метформин или съпътстващи рискови фактори могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да се лекува в болнична обстановка.

Лечение

В случай на предозиране е необходимо да се започне лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформина е хемодиализата. Не е проучено отстраняването на емпаглифлозин чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинации на перорални лекарства, понижаващи глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD20

Механизъм на действие

Synjardy комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с комплементарни механизми на действие, насочени към подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: емпаглифлозин - инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2) и метформинов хидрохлорид - предствител на класа на бигванидите.

Емпаглифлозин

Емпаглифлозин е обратим, мощен (IC_{50} 1,3 nmol) и селективен конкурентен инхибитор на SGLT2. Емпаглифлозин не инхибира други глюкозни транспортери, които са от значение за транспорта на глюкозата в периферните тъкани и е 5 000 пъти по-селективен за SGLT2 в сравнение с SGLT1 (основният транспортер, отговорен за абсорбцията на глюкозата в червата). SGLT2 има висока експресия в бъбреците, докато няма или има много ниска експресия в другите тъкани. Отговорен е, като превалиращ транспортер, за реабсорбцията на глюкозата от гломеруларния филтрат обратно в кръвообращението. Повече глюкоза се филтрира и реабсорбира при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия.

Емпаглифлозин подобрява гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкозата. Количеството отделена чрез бъбрека глюкоза в резултат на глюкоуретичния механизъм, зависи от концентрацията на глюкозата в кръвта и скоростта на гломерулна филтрация (GFR). Инхибирането на SGLT2 при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипергликемия води до екскреция на излишната глюкоза в урината. В допълнение започването на прием на емпаглифлозин повишава екскрецията на натрий, което води до осмотична диуреза и понижен вътресъдов обем.

При пациенти със захарен диабет тип 2, екскрецията на глюкоза с урината се увеличава веднага след първата доза емпаглифлозин и остава така за периода на 24-часовия дозов интервал. Повишената екскреция на глюкоза с урината се запазва до края на 4-седмичния период на лечение като е средно около 78 g/ден при използване на емпаглифлозин 25 mg. Увеличената екскреция на глюкоза с урината води до незабавно спадане на плазмените нива на глюкозата при пациенти със захарен диабет тип 2.

Емпаглифлозин подобрява плазмените нива на глюкозата както на гладно, така и след прием на храна. Механизмът на действие на емпаглифлозин не зависи от функцията на бета-клетките и

инсулиновото действие и това спомага за ниския риск от хипогликемия. Наблюдавано е подобрене на сурогатните маркери за функцията на бета-клетките, включително хомеостатичния модел за оценка- β (Homeostasis Model Assessment- β - НОМА- β). В допълнение, екскрецията на глюкоза с урината води до загуба на калории, свързана с редукция на мазнините в организма и намаление на телесното тегло. Наблюдаваната при употреба на емпаглифлозин глюкозурия е придружена от лека диуреза, която може да спомогне за трайно умерено понижаване на кръвното налягане. Наблюдаваните с емпаглифлозин глюкозурия, натриуреза и осмотична диуреза могат да спомогнат за подобряване на крайните сърдечносъдови показатели.

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, който понижава както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира секрецията на инсулин и по този начин не води до хипогликемия.

Метформин може да действа чрез 3 механизма:

- понижаване на глюкозната продукция в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата,
- в мускулите, чрез повишаване инсулиновата чувствителност, подобряване на периферното поемане и усвояване на глюкозата,
- и забавяне на абсорбцията на глюкозата в тънките черва.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген като повлиява гликоген-синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на всички типове познати понастоящем мембранни транспортери на глюкоза (GLUT).

При хора, независимо от ефекта си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е демонстрирано в терапевтични дози в рамките на дългосрочни или със средна продължителност контролирани клинични проучвания: метформин понижава общия холестерол, LDL холестерола и нивата на триглицеридите.

Клинична ефикасност и безопасност

Както подобряването на контрола на гликемията, така и намаляването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност, представляват интегрална част от лечението на диабет тип 2.

Ефикасността по отношение на гликемията и крайните сърдечносъдови показатели са проучени при общо 10 366 пациенти със захарен диабет тип 2, които са били лекувани в рамките на 9 двойнослепи, контролирани с плацебо или референтен продукт клинични проучвания с продължителност поне 24 седмици, от които 2 950 пациенти са получавали емпаглифлозин 10 mg и 3 701 са получавали емпаглифлозин 25 mg като допълнение към лечението с метформин. От тях съответно 266 или 264 пациенти са били лекувани с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg, като допълваща терапия към метформин плюс инсулин.

Лечението с емпаглифлозин в комбинация с метформин, с или без други антидиабетни лекарствени продукти (пиоглитазон, сулфонилурейно производно, DPP-4 инхибитори и инсулин) е довело до клинично значимо подобрене на HbA_{1c}, плазмената глюкоза на гладно (FPG), телесното тегло и систолното и диастолното кръвно налягане. Прилагането на емпаглифлозин 25 mg води до по-висок дял на пациентите, при които се постига целта по отношение на HbA_{1c} под 7 % и до по-малко пациенти, които имат нужда от животоспасяваща гликемична терапия, в сравнение с емпаглифлозин 10 mg и плацебо. При пациенти на възраст 75 години и по-възрастни са наблюдавани цифрово по-ниски спадове на HbA_{1c} при лечение с емпаглифлозин. По-високият изходен HbA_{1c} се свързва с по-значителното понижаване на HbA_{1c}. Освен това емпаглифлозин като допълнение към стандартната терапия понижава сърдечносъдовата смъртност при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване.

Емпаглифлозин като допълнение към метформин, сулфонилурейно производно, пиоглитазон
 Емпаглифлозин като допълнение към метформин, метформин и сулфонилурейно производно или пиоглитазон и метформин, води до статистически значимо ($p < 0,0001$) намаление на HbA1c и телесното тегло в сравнение с плацебо (Таблица 3). В допълнение той води до клинично значимо намаление на плазмената глюкоза на гладно (FPG), на систолното и на диастолното артериално налягане в сравнение с плацебо.

В рамките на двойно-сляпото плацебо-контролирано продължение на тези проучвания, понижението на HbA1c, телесното тегло и кръвното налягане са се запазили до Седмица 76.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от 24-седмичните плацебо-контролирани проучвания

Допълнение към лечение с метформин^a			
	Плацебо	Емпаглифлозин	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Изходно ниво (средно)	7,90	7,94	7,86
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
n	184	199	191
Пациенти (%), при които се постига HbA1c < 7 % с изходен HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
n	207	217	213
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво (средно)	79,73	81,59	82,21
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
n	207	217	213
САН (mmHg)²			
Изходно ниво (средно)	128,6	129,6	130,0
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Разлика спрямо плацебо ¹ (95 % ДИ)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Допълнение към терапия с метформин и сулфонилурейни производни^a			
	Плацебо	Емпаглифлозин	
		10 mg	25 mg
n	225	225	216
HbA1c (%)			
Изходно ниво (средно)	8,15	8,07	8,10
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
n	216	209	202
Пациенти (%), при които се постига HbA1c < 7 % с изходен HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
n	225	225	216
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво (средно)	76,23	77,08	77,50
Промяна спрямо	-0,39	-2,16	-2,39

изходното ниво ¹			
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
n	225	225	216
САН (mmHg)²			
Изходно ниво (средно)	128,8	128,7	129,3
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Разлика спрямо плацебо ¹ (95 % ДИ)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Допълнение към терапия с пиоглитазон + метформин^b			
	Плацебо	Емпаглифлозин	
		10 mg	25 mg
n	124	125	127
НbA1c (%)			
Изходно ниво (средно)	8,15	8,07	8,10
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
n	118	116	123
Пациенти (%), при които се постига НbA1c < 7 % с изходен НbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
n	124	125	127
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво (средно)	79,45	79,44	80,98
Промяна спрямо изходно ниво ¹	0,40	-1,74	-1,59
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
n	124	125	127
САН (mmHg)^{2,3}			
Изходно ниво (средно)	125,5	126,3	126,3
Промяна спрямо изходно ниво ¹	0,8	-3,5	-3,3
Разлика спрямо плацебо ¹ (95 % ДИ)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Цялата анализирана популация (full analysis set - FAS), като се използва последното проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди животоспасяваща гликемична терапия.

^b Анализ на подгрупите при пациенти на допълнително фоново лечение с метформин (FAS, LOCF)

¹ Средно, коригирано спрямо изходно ниво

² Не е провеждана оценка за статистическа значимост като част на последващата процедура за потвърждаване на теста

³ LOCF, стойностите след антихипертензивна животоспасяваща терапия са цензурирани

* р-стойност < 0,0001

** р-стойност < 0,01

Емпаглифлозин в комбинация с метформин при пациенти без предходно лечение

Проведено е едно проучване с факториален дизайн и продължителност от 24 седмици за оценка на ефикасността и безопасността на емпаглифлозин при пациенти без предходно лечение. Лечението с емпаглифлозин в комбинация с метформин (5 mg и 500 mg; 5 mg и 1000 mg; 12,5 mg и 500 mg, и 12,5 mg и 1000 mg приложени два пъти дневно) води до статистически значими подобрения на НbA1c (Таблица 4) и е довело до по-изразени намаления на FPG (в сравнение с отделните компоненти) и на телесната маса (в сравнение с метформин).

Таблица 4: Резултати по отношение на ефикасността към седмица 24, сравняващи емпаглифлозин в комбинация с метформин с отделните компоненти^a

	Емпаглифлозин 10 mg ^b			Емпаглифлозин 25 mg ^b			Метформин ^c	
	+Мет 1000 mg ^c	+Мет 2000 mg ^c	Без Мет	+Мет 1000 mg ^c	+Мет 2000 mg ^c	Без Мет	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Изходни стойности (средна)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Прмяна спрямо изходните стойности ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Сравнение спрямо емпа (95% ДИ) 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)			
Сравнение спрямо мет (95% ДИ) 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)			

Мет = метформин; емпа = емпаглифлозин

¹ средна, коригирана към изходна стойност

^a Анализите са извършени върху цялостната съвкупност за анализ (full analysis set - FAS) чрез подхода на наблюдаваните случаи (observed cases - OC)

^b Приложен в две поравно разделени дози на ден, когато се прилага с метформин

^c Приложен в две разделени поравно дози на ден

*p<0,0062 за HbA1c

Емпаглифлозин при пациенти с неадекватен контрол с метформин и линаглиптин

При пациенти неадекватно контролирани с метформин и линаглиптин 5 mg, лечението както с емпаглифлозин 10 mg, така и с 25 mg, води до статистически значимо (p < 0,0001) намаление на HbA1c и на телесното тегло маса в сравнение с плацебо (Таблица 5). Освен това е довело до клинично значимо намаление на FPG, систолното и диастолното кръвно налягане в сравнение с плацебо.

Таблица 5: Резултати по отношение на ефикасността от едно 24-седмично плацебо-контролирано проучване при пациенти с неадекватен контрол с метформин и линаглиптин 5 mg

Добавка към метформин и линаглиптин 5 mg			
	Плацебо⁵	Емпаглифлозин⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Изходно ниво (средна)	7,96	7,97	7,97
Промяна спрямо изходното ниво ¹	0,14	-0,65	-0,56
Разлика спрямо плацебо (95% ДИ)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Пациенти (%) постигали HbA1c <7% при изходно HbA1c ≥7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Телесна маса (kg)³			
Изходно ниво (средна)	82,3	88,4	84,4
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Разлика спрямо плацебо (95% ДИ)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
САН (mmHg)⁴			
Изходно ниво (средна)	130,1	130,4	131,0
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Разлика спрямо плацебо (95% ДИ)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Средна, коригирана към изходната стойност

² Не е правена оценка за статистическа значимост; не е част от поетапната тестова процедура за вторичните крайни точки

³ Моделът MMRM на FAS (OC) включва изходен HbA1c, изходна eGFR (MDRD), географски регион, посещение, лечение и промяна на лечение по посещения. За теглото е включено и изходното тегло

⁴ Моделът MMRM включва изходно САН и изходен HbA1c като линейни ковариати, и изходна eGFR, географски регион, лечение и промяната на лечение по посещения, като фиксирани ефекти

⁵ Пациентите, рандомизирани в групата на плацебо, са получавали плацебо плюс линаглиптин 5 mg на фона на метформин

⁶ Пациентите, рандомизирани в групите на лечение с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg, са получавали емпаглифлозин 10 mg или 25 mg и линаглиптин 5 mg на фона на метформин
* p-стойност <0,0001

В една предварително дефинирана подгрупа пациенти с HbA1c на изходно ниво по-голям или равен на 8,5%, спадът спрямо изходното ниво на HbA1c е -1,3% с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg към седмица 24 (p <0,0001) в сравнение с плацебо.

24-месечни данни за емпаглифлозин като допълнение към метформин в сравнение с глимепирид

При проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на емпаглифлозин 25 mg спрямо глимепирид (до 4 mg на ден) при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол, които са на лечение само с метформин, лечението с емпаглифлозин ежедневно е довело до изключително понижаване на HbA1c (Таблица 6) и клинично значимо понижаване на FPG, в сравнение с

глимепирид. Емпаглифлозин, приеман ежедневно е довел до статистически значимо понижение на телесното тегло, систолното и диастолното кръвно налягане и статистически значимо по-нисък дял на пациентите с хипогликемични събития, в сравнение с глимепирид (2,5 % за емпаглифлозин, 24,2 % за глимепирид, $p < 0,0001$).

Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността на седмица 104 при активно - контролирано проучване, сравняващо емпаглифлозин с глимепирид като допълнение към метформин^a

	Емпаглифлозин 25 mg	Глимепирид ^b
n	765	780
НbA1c (%)		
Изходно ниво (средно)	7,92	7,92
Промяна спрямо изходното ниво ¹	-0,66	-0,55
Разлика спрямо глимепирид ¹ (97,5 % ДИ)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
n	690	715
Пациенти (%), при които се постига НbA1c < 7 % с изходен НbA1c ≥ 7 %²		
n	765	780
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво (средно)	82,52	83,03
Промяна спрямо изходно ниво ¹	-3,12	1,34
Разлика спрямо глимепирид ¹ (97,5 % ДИ)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
n	765	780
САН (mmHg)³		
Изходно ниво (средно)	133,4	133,5
Промяна спрямо изходно ниво ¹	-3,1	2,5
Разлика спрямо глимепирид ¹ (97,5 % ДИ)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Цялата анализирана популация (full analysis set - FAS), като се използва последното проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди животоспасяваща гликемична терапия.

^b До 4 mg глимепирид

¹ Средно, коригирана спрямо изходно ниво

² Не е провеждана оценка за статистическа значимост като част на последващата процедура за потвърждаване на теста

³ LOCF, стойностите след антихипертензивна животоспасяваща терапия са цензурирани

* p-стойност < 0,0001 за не по-малка ефикасност, и p-стойност = 0,0153 за превъзходство

** p-стойност < 0,0001

Допълваща терапия към лечение с инсулин

Емпаглифлозин като допълнение към инсулин с няколко приема на ден

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин като допълваща терапия към инсулин при няколко приема на ден, със или без съпътстващо лечение с метформин, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност от 52 седмици. По време на първите 18 седмици и на последните 12 седмици, дозата на инсулина не е променяна, а между седмици 19 и 40 е била коригирана с цел постигане на нива на кръвната захар преди хранене от < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], и след хранене - от < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

На седмица 18, емпаглифлозин води до статистически значимо подобрение на НbA1c в сравнение с плацебо (Таблица 7).

На седмица 52, лечението с емпаглифлозин е довело до статистически значимо понижение на НbA1c и намаляване на количеството инсулин в сравнение с плацебо, както и до намаляване на телесното тегло.

Таблица 7: Резултати по отношение на ефикасността на седмици 18 и 52 при едно плацебо-контролирано проучване за емпаглифлозин като допълнение към лечение с многократни дневни дози инсулин със съпътстващо лечение с метформин

	Плацебо	Емпаглифлозин	
		10 mg	25 mg
n	135	128	137
НвА1с (%) на седмица 18^a			
Изходно ниво (средно)	8,29	8,42	8,29
Промяна спрямо изходно ниво ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
n	86	84	87
НвА1с (%) на седмица 52^b			
Изходно ниво (средна)	8,26	8,43	8,38
Промяна спрямо изходно ниво ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
n	84	84	87
Пациенти (%), при които се постига НвА1с < 7 % с изходно ниво на НвА1с ≥ 7 % на седмица 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
n	86	83	86
Доза на инсулина (IU/ден) на 52 седмица^{b, 3}			
Изходно ниво (средно)	91,01	91,77	90,22
Промяна спрямо изходно ниво ¹	12,84	0,22	-2,25
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
n	86	84	87
Телесно тегло (kg) на седмица 52^b			
Изходно ниво (средно)	97,78	98,86	94,93
Промяна спрямо изходно ниво ¹	0,42	-2,47	-1,94
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Анализ на подгрупите за пациенти на допълнително фоново лечение с метформин (FAS, LOCF)

^b Анализ на подгрупите за пациенти на допълнително фоново лечение с метформин (завършващи PPS, LOCF)

¹ Средно, коригирано спрямо изходно ниво

² не е провеждана оценка за статистическа значимост като част на последващата процедура за потвърждаване на теста

³ Седмица 19-40: схема на лечение за постигане на таргетни нива, чрез коригиране на дозата на инсулина, с цел постигане на предварително дефинираните таргетни нива на кръвната захар (преди хранене < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), след хранене < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* p-стойност ≤ 0,0005

** p-стойност < 0,005

Емпаглифлозин като допълнение към базален инсулин

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин като допълнение към базален инсулин със съпътстващо лечение с метформин са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност от 78 седмици. По време на първите 18 седмици дозата на инсулина не е била променяна, а след това е била коригирана до постигане на FPG < 110 mg/dl през следващите 60 седмици.

На седмица 18, емпаглифлозин е довел до статистически значимо подобрене на HbA1c.

По-голям дял от пациентите, лекувани с емпаглифлозин и с изходно ниво на HbA1c $\geq 7,0\%$ а постигнали таргетно ниво на HbA1c от < 7 % в сравнение с плацебо (Таблица 8).

На седмица 78, спадът на HbA1c и инсулин-спестяващият ефект на емпаглифлозин се запазват. Освен това емпаглифлозин е довел до понижение на FPG, телесното тегло и кръвното налягане.

Таблица 8: Резултати по отношение на ефикасността на седмици 18 и 78 при едно плацебо-контролирано проучване за емпаглифлозин като допълнение към базален инсулин с метформин^a

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg	Емпаглифлозин 25 mg
n	96	107	99
HbA1c (%) на седмица 18			
Изходно ниво (средно)	8,02	8,21	8,35
Промяна спрямо изходно ниво ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
n	89	105	94
HbA1c (%) на седмица 78			
Изходно ниво (средно)	8,03	8,24	8,29
Промяна спрямо изходно ниво ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
n	89	105	94
Доза базален инсулин (IU/ден) на седмица 78			
Изходно ниво (средно)	49,61	47,25	49,37
Промяна спрямо изходното ниво ¹	4,14	-2,07	-0,28
Разлика спрямо плацебо ¹ (97,5 % ДИ)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Анализ на подгрупите на цялата анализирана популация (full analysis set - FAS) за пациенти на допълнително фоново лечение с метформин - завършващи, като се използва последно проведено екстраполирано наблюдение (LOCF) преди животоспасяваща гликемична терапия.

¹ Средно, коригирана спрямо изходното ниво

* p-стойност < 0,0001

** p-стойност $\leq 0,025$

Емпаглифлозин и линаглиптин като допълнително лечение към метформин

При двойно-сляпо проучване при пациенти с неадекватен контрол на гликемията, 24 седмици лечение с двете дози емпаглифлозин плюс линаглиптин, като допълнение към лечението с метформин, води до статистически значими ($p < 0,0001$) спадове на HbA1c (промяна спрямо изходното ниво с -1,08 % за емпаглифлозин 10 mg плюс линаглиптин 5 mg, -1,19 % за емпаглифлозин 25 mg плюс линаглиптин 5 mg, -0,70 % за линаглиптин 5 mg). В сравнение с линаглиптин 5 mg, двете дози емпаглифлозин плюс линаглиптин 5 mg са довели до статистически значим спад на FPG и кръвното налягане. И двете дози са довели до статистически значимо понижение на телесното тегло, изразено като промяна в килограмите и процентна промяна. По-голям дял от пациентите с HbA1c $\geq 7,0\%$ на изходното ниво и лекувани

с емпаглифлозин плюс линаглиптин, са постигнали таргетно ниво на HbA1c от < 7 % в сравнение с линаглиптин 5 mg. Клинично значимите спадове на HbA1c са се задържали в продължение на 52 седмици.

Емпаглифлозин два пъти дневно спрямо веднъж дневно като допълнение към лечение с метформин

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин два пъти дневно спрямо веднъж дневно (дневна доза от 10 mg и 25 mg), като допълнително лечение при пациенти с недостатъчен контрол на гликемията на монотерапия с метформин, са проучени при едно двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици. Всички лечения с емпаглифлозин са довели до значимо понижаване на HbA1c спрямо изходното ниво (общо средно 7,8 %) след 16 седмици на лечение в сравнение с плацебо. Схемите на лечение с две дневни дози емпаглифлозин на фона на метформин са довели до сравними спадове на HbA1c спрямо схемите с еднократен прием с разлика в лечението за спада на HbA1c спрямо изходното ниво към седмица 16 с -0,02 % (95 % ДИ -0,16, 0,13) за емпаглифлозин 5 mg два пъти дневно спрямо 10 mg веднъж дневно, и -0,11 % (95 % ДИ -0,26, 0,03) за емпаглифлозин 12,5 mg два пъти дневно спрямо 25 mg веднъж дневно.

Резултати по отношение на сърдечно-съдовата система

Двойносляпото, плацебо-контролирано проучване EMPA-REG OUTCOME сравнява сборните данни за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg с плацебо, като допълнение към стандартната терапия при пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване. Общо 7 020 пациенти са лекувани (емпаглифлозин 10 mg: 2 345, емпаглифлозин 25 mg: 2 342, плацебо: 2 333) и са проследявани за период с медиана 3,1 години. Средната възраст е 63 години, средната стойност на HbA1c е 8,1%, и 71,5% са мъже. На изходното ниво 74% от пациентите са лекувани с метформин, 48% с инсулин, и 43% - със сулфониурейно производно. Около половината от пациентите (52,2%) са имали eGFR от 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% от 45-60 ml/min/1,73 m² и 7,7% от 30-45 ml/min/1,73 m².

На седмица 12 се наблюдава подобрение на HbA1c по отношение на коригираната средна стойност (SE) при сравнение с изходната стойност 0,11% (0,02) в групата на плацебо, с 0,65% (0,02) и 0,71% (0,02) в групите на емпаглифлозин 10 и 25 mg. След първите 12 седмици гликемичният контрол се оптимизира независимо от изследователското лечение. Така че ефектът отслабва на седмица 94, като подобрението на HbA1c по отношение на коригираната средна стойност (SE) е 0,08% (0,02) в групата на плацебо, а 0,50% (0,02) и 0,55% (0,02) в групите на емпаглифлозин 10 и 25 mg.

Емпаглифлозин превъзхожда плацебо по отношение на понижаване на комбинираната крайна точка за сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Ефектът от лечението е повлиян от значим спад на сърдечносъдовата смъртност без значима промяна на нефаталния миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Спадът на сърдечно-съдовата смъртност е сравним за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg (Фигура 1) и потвърден от подобрената обща преживяемост (Таблица 9).

Ефикасността за предотвратяване на сърдечносъдова смъртност не е категорично установена при пациенти, приемащи DPP-4 инхибитори или при чернокожи пациенти, тъй като участието на тези групи пациенти при проучването EMPA-REG OUTCOME е ограничено.

Таблица 9: Ефект от лечението по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и смъртността^a

	Плацебо	Емпаглифлозин^b
N	2 333	4 687
Време до първото събитие на СС смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95,02% ДИ) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p-стойност за превъзходство		0,0382
СС смърт N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,62 (0,49, 0,77)
p-стойност		<0,0001
Нефатален МИ N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,87 (0,70, 1,09)
p-стойност		0,2189
Нефатален инсулт N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		1,24 (0,92, 1,67)
p-стойност		0,1638
Смъртност по всякакви причини N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,68 (0,57, 0,82)
p-стойност		<0,0001
Смъртност различна от СС (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Коефициентът на риск спрямо плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60, 1,16)

СС = сърдечносъдов, МИ = миокарден инфаркт

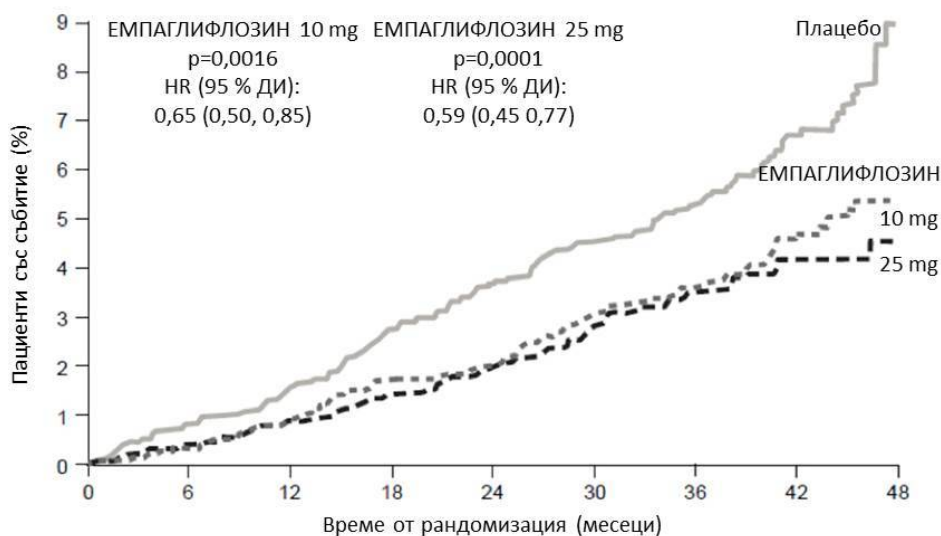
^a Лекувана група (Treated set - TS), т.е. пациенти, които са получили поне една доза от проучвания медикамент

^b Сборни данни за дози емпаглифлозин 10 mg и 25 mg

* Тъй като данните от изпитването са включени в междинния анализ, е приложен двустранен 95,02% доверителен интервал, който съответства на p-стойност по-малка от 0,0498 за значимост.

Фигура 1 Време до поява на сърдечносъдова смърт в проучването EMPA-REG OUTCOME

Индивидуални дози Емпаглифлозин спрямо плацебо



Брой пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMПАГЛИФЛОЗИН 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMПАГЛИФЛОЗИН 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Плацебо	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Глюкоза 2-часа след прием на храна

Лечението с емпаглифлозин, като допълнение към метформин или метформин плюс сулфонилурейно производно, е довело до клинично значимо подобрене на нивото на глюкозата, 2 часа след прием на храна (хранителен толерансен тест) към 24 седмица (допълнение към метформин, плацебо +5,9 mg/dl, емпаглифлозин 10 mg: -46,0 mg/dl, емпаглифлозин 25 mg -44,6 mg/dl; допълнение към метформин плюс сулфонилурейен препарат, плацебо -2,3 mg/dl, емпаглифлозин 10 mg: -35,7 mg/dl, емпаглифлозин 25 mg -36,6 mg/dl).

Пациенти с изходно ниво на HbA1c $\geq 9\%$

При предварително зададен анализ на пациенти с изходно ниво на HbA1c $\geq 9,0\%$, лечението с емпаглифлозин 10 mg или 25 mg като допълнение към метформин, е довело до статистически значимо понижаване на HbA1c на седмица 24 (коригирана средна промяна от изходно ниво с -1,49 % за емпаглифлозин 25 mg, -1,40 % за емпаглифлозин 10 mg и -0,44 % за плацебо).

Телесно тегло

При сборен анализ с предварително определени критерии от 4 плацебо-контролирани проучвания, лечението с емпаглифлозин (68 % от всички пациенти са били на фоново лечение с метформин) е довело до намаление на телесното тегло в сравнение с плацебо на седмица 24 (-2,04 kg за емпаглифлозин 10 mg, -2,26 kg за емпаглифлозин 25 mg и -0,24 kg за плацебо), което е било задържано до седмица 52 (-1,96 kg за емпаглифлозин 10 mg, -2,25 kg за емпаглифлозин 25 mg и -0,16 kg за плацебо).

Кръвно налягане

Ефикасността и безопасността на емпаглифлозин са оценени в едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 12 седмици при пациенти със захарен диабет тип 2 и високо кръвно налягане на различни противодиабетни лечения и на до две антихипертензивни терапии. Лечението с емпаглифлозин веднъж дневно е довело до статистически значимо подобрене на HbA1c и на систолното и диастолно артериално налягане за период от 24 часа, определено чрез амбулаторно проследяване на кръвното налягане (Таблица 10). Лечението с емпаглифлозин е довело до намаление на САН и ДАН в седнало положение.

Таблица 10: Резултати по отношение на ефикасността на седмица 12 при плацебо-контролирано проучване на емпаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2 и неконтролирано кръвно налягане^a

	Плацебо	Емпаглифлозин	
		10 mg	25 mg
n	271	276	276
НbA1c (%) на седмица 12¹			
Изходно ниво (средно)	7,90	7,87	7,92
Промяна спрямо изходното ниво ²	0,03	-0,59	-0,62
Разлика спрямо плацебо ¹ (95 % ДИ) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
САН за 24 часа на седмица 12³			
Изходно ниво (средно)	131,72	131,34	131,18
Промяна спрямо изходното ниво ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Разлика спрямо плацебо ⁴ (95 % ДИ)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
ДАН за 24 часа на седмица 12³			
Изходно ниво (средно)	75,16	75,13	74,64
Промяна спрямо изходното ниво ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Разлика спрямо плацебо ⁵ (95 % ДИ)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Цялата анализирана популация (full analysis set - FAS)

¹ LOCF, стойностите след прием на антидиабетна животоспасяваща терапия са цензурирани

² Средно, коригирано към изходен НbA1c, изходен eGFR, географски регион и брой на антихипертензивни лекарствени продукти

³ LOCF, стойностите след прием на антидиабетна животоспасяваща терапия или след промяна на антихипертензивната

⁴ Средно, коригирано към изходно САН, изходен НbA1c, изходен eGFR, географски регион и брой на антихипертензивни лекарствени продукти

⁵ Средно, коригирано към изходно ДАН, изходен НbA1c, изходен eGFR, географски регион и брой на антихипертензивни лекарствени продукти

* р-стойност < 0,0001

** р-стойност < 0,001

При сборен анализ с предварително определени критерии на 4 плацебо-контролирани проучвания, лечението с емпаглифлозин (68 % от всички пациенти са били на фоново лечение с метформин) е довело до понижаване на систолното кръвно налягане (емпаглифлозин 10 mg - 3,9 mmHg, емпаглифлозин 25 mg -4,3 mmHg) в сравнение с плацебо (-0,5 mmHg), и на диастолното кръвно налягане (емпаглифлозин 10 mg -1,8 mmHg, емпаглифлозин 25 mg - 2,0 mmHg) в сравнение с плацебо (-0,5 mmHg), към седмица 24, които са се задържали до седмица 52.

Метформин

Проспективното рандомизирано проучване (UKPDS) е установило дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех на лечението само с диета, е показал:

- значително понижение на абсолютния риск за всякакви свързани с диабета усложнения в групата на лечение с метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо диетата самостоятелно (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0023$, и спрямо комбинираните групи на монотерапия със сулфониуреини производни и инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0034$;

- значително понижение на абсолютния риск за всякаква свързана с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, диета самостоятелно 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p=0,017$;
- значително понижение на абсолютния риск за общата смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо диета самостоятелно 20,6 събития/1 000 пациентогодини, ($p=0,011$) и спрямо комбинираните групи на монотерапия със сулфонилурейни производни и инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини, ($p=0,021$);
- значително понижение на абсолютния риск за миокарден инфаркт: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, диета самостоятелно 18 събития/1 000 пациентогодини, ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания със Synjardy във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Synjardy

Резултатите от проучванията за биоеквивалентност при здрави участници показват, че комбинираните таблетки Synjardy (емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg и 12,5 mg/1 000 mg са биоеквивалентни на едновременно приложените съответстващи дози емпаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

Приложението на емпаглифлозин/метформин 12,5 mg/1 000 mg след прием на храна е довело до 9 % спад на AUC и 28 % спад на C_{max} за емпаглифлозин, в сравнение с прием на гладно. При метформин AUC намалява с 12 % и C_{max} намалява с 26 % в сравнение с прием на гладно. Наблюдаваният ефект на храната върху емпаглифлозин и метформин не се счита за клинично значим. Тъй като се препоръчва метформин да се приема с храна, Synjardy също се предлага да бъде приеман с храна.

Следните твърдения отразяват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества в състава на Synjardy.

Емпаглифлозин

Абсорбция

Фармакокинетиката на емпаглифлозин е добре характеризирана при здрави доброволци и при пациенти със захарен диабет тип 2. След перорално приложение емпаглифлозин се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации се достигат при медиана на t_{max} от 1,5 часа след прилагане на дозата. След това плазмените концентрации спадат по бифазен модел с бърза фаза на разпределение и относително бавна терминална фаза. Средните плазмени AUC и C_{max} в стационарно състояние са 1 870 nmol.h и 259 nmol/l при доза емпаглифлозин 10 mg, и 4 740 nmol.h и 687 nmol/l, при доза емпаглифлозин 25 mg веднъж дневно. Системната експозиция на емпаглифлозин нараства пропорционално на дозата. Фармакокинетичните параметри на единична доза и в стационарно състояние за емпаглифлозин са били сходни, което предполага линейна фармакокинетика във времето. Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на емпаглифлозин между здрави доброволци и пациенти със захарен диабет тип 2.

Фармакокинетиката на емпаглифлозин 5 mg два пъти дневно и 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно са сравнени при здрави участници. Общата експозиция (AUC_{ss}) на емпаглифлозин за период от 24-часа с емпаглифлозин 5 mg, прилаган два пъти дневно, е подобна на тази при емпаглифлозин 10 mg, прилаган веднъж дневно. Както се очаква емпаглифлозин 5 mg,

приложен два пъти дневно в сравнение с 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно е довел до по-ниска C_{\max} и по-високи остатъчни плазмени концентрации на емпаглифлозин (C_{\min}).

Приложението на емпаглифлозин 25 mg след прием на богата на мазнини и висококалорична храна води до малко по-ниска експозиция; AUC намалява с около 16 %, а C_{\max} - с около 37 % в сравнение със стойностите на гладно. Наблюдаваният ефект на храната върху фармакокинетиката на емпаглифлозин, не се счита за клинично значим и емпаглифлозин може да се прилага със или без храна. Подобни резултати са получени при прилагане на комбинирани таблетки Synjardy (емпаглифлозин/метформин) с богата на мазнини и висококалорична храна.

Разпределение

Изчислено е, че привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 73,8 l на базата на популационния фармакокинетичен анализ. След приложение на перорален разтвор на [^{14}C]-емпаглифлозин при здрави доброволци, разпределението в червените кръвни клетки е приблизително 37 %, а свързането с плазмените протеини е 86 %.

Биотрансформация

Не са установени важни метаболити на емпаглифлозин в плазмата при хора, дефинирани като поне 10 % от общото свързано с лекарството вещество, като метаболитите в най-голямо количество са три конюгата на глюкуроновата киселина (2-, 3-, и 6-О-глюкуронид). *In vitro* проучванията показват, че основният път на метаболизиране на емпаглифлозин при хора е глюкурониране чрез уридин 5'-дифосфо-глюкуронилтрансферазите UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

Елиминиране

На базата на популационния фармакокинетичен анализ е изчислено, че привидният терминален елиминационен полуживот на емпаглифлозин е 12,4 часа, а привидният перорален клирънс е 10,6 l/час. Интериндивидуалната и остатъчната вариабилност за пероралния клирънс на емпаглифлозин е съответно 39,1 % и 35,8 %. При приложение веднъж дневно, стационарните плазмени концентрации на емпаглифлозин се достигат при петата доза. В съответствие с полуживота, се наблюдава до 22 % кумулиране по отношение на плазмената AUC в стационарно състояние. След приложение на перорален разтвор на [^{14}C]-емпаглифлозин при здрави доброволци, приблизително 96 % от свързаната с лекарството радиоактивност се елиминира с фекалиите (41 %) или урината (54 %). Преобладаващата част от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с фекалиите, е непроменено основно вещество и приблизително половината от свързаната с лекарството радиоактивност, която се излъчва с урината, е непроменено основно вещество.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30- < 90 ml/min) и пациенти с бъбречна недостатъчност/терминална бъбречна недостатъчност (end stage renal disease - ESRD), AUC за емпаглифлозин се е повишила съответно с приблизително 18 %, 20 %, 66 % и 48 %, в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на емпаглифлозин са били сходни при участници с умерено бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност/ESRD в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Пиковите плазмени нива на емпаглифлозин са били приблизително 20 % по-високи при участници с леко и тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че привидният перорален клирънс на емпаглифлозин намалява със спадане на креатининовия клирънс, което води до повишаване на експозицията на лекарството.

Чернодробно увреждане

При участници с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане по класификацията на Child-Pugh, AUC на емпаглифлозин се повишава съответно с приблизително 23 %, 47 % и 75 %

и C_{\max} с приблизително 4 %, 23 % и 48 %, в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция.

Индекс на телесната маса

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, индексът на телесната маса няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на емпаглифлозин. При този анализ е изчислено, че AUC е съответно с 5,82 %, 10,4 % и 17,3 % по-малка при пациенти с BMI 30, 35 и 45 kg/m², в сравнение с индивиди с индекс на телесната маса 25 kg/m².

Пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на емпаглифлозин.

Раса

При популационния фармакокинетичен анализ е изчислено, че AUC е с 13,5 % по-голяма при хора от азиатски произход с индекс на телесната маса 25 kg/m², в сравнение с хора, които не са от азиатски произход с индекс на телесната маса 25 kg/m².

Пациенти в старческа възраст

Възрастта не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на емпаглифлозин на базата на популационния фармакокинетичен анализ.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за оценка на фармакокинетиката на емпаглифлозин при педиатрични пациенти.

Метформин

Абсорбция

След перорална доза метформин, t_{\max} се достига в рамките на 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетки 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид е приблизително 50-60 % при здрави участници. След перорална доза, делът на неабсорбираното вещество, което се открива във фекалиите е 20-30 %. След перорално приложение, абсорбцията на метформин показва насищане и е непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин не е линейна. При препоръчителните дози и схеми на дозиране на метформин, плазмените концентрации в стационарно състояние се постигат в рамките на 24 до 48 часа и обичайно са под 1 микрограм/ml. При контролирани клинични изпитвания, максималните плазмени нива на метформин (C_{\max}) не надвишават 5 микрограма/ml, дори и при максимални дози.

Храната намалява степента на абсорбция на метформин и леко я забавя. След приложение на единична доза 850 mg метформинов хидрохлорид се наблюдават 40 % по-ниски пикови плазмени концентрации, 25 % спад на AUC и удължаване с 35 минути на времето за достигане на пикови плазмени концентрации. Клиничното значение на тези спадове не е известно.

Разпределение

Свързането с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от пика в плазмата и се постига приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (V_d) варира между 63-276 l.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен с урината. Не са установени метаболити при хора.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. След прием на една перорална доза, привидното време на полуелиминиране в терминална фаза е приблизително 6,5 часа.

При увредена бъбречна функция бъбречният клирънс е понижен пропорционално на този на креатинина, и по този начин времето на полуелиминиране е удължено, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

Специални популации

Педиатрична популация

Проучване с единична доза: след единични дози метформинов хидрохлорид 500 mg, педиатричните пациенти са показали подобен фармакокинетичен профил на този, наблюдаван при здрави възрастни.

Проучване с многократни дози: След повтарящи се дози 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC_{0-t}) са били приблизително съответно 33 % и 40 % по-ниски в сравнение с възрастни с диабет, които получават повтарящи се дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Понеже дозата се титрира индивидуално в зависимост от гликемичния контрол, това има ограничено клинично значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Емпаглифлозин и метформин

Проведени са проучвания за обща токсичност при плъхове с продължителност до 13 седмици с комбинацията от емпаглифлозин и метформин и те не са показали никакви допълнителни таргетни органи при сравняване с емпаглифлозин или метформин поотделно. Някои отговори са били по-изразени към комбинираното лечение, като ефекти върху бъбречната физиология, електролитен баланс/алкално-киселинно равновесие. Обаче само хипохлоремията се счита за нежелана, при експозиции приблизително 9 и 3 пъти по-високи от клиничната AUC експозиция, при максималната препоръчителна доза емпаглифлозин и метформин.

Проучване за ембриофеталното развитие при бременни плъхове не показва тератогенен ефект, който да се свърже с едновременното приложение на емпаглифлозин и метформин при експозиции приблизително 14 пъти над клиничната AUC експозиция на емпаглифлозин, свързана с най-високата доза, и 4 пъти над клиничната AUC експозиция на метформин, свързана с дозата от 2 000 mg.

Емпаглифлозин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, фертилитет и ранно ембрионално развитие.

При дългосрочни проучвания за токсичност при гризачи и кучета са наблюдавани признаци на токсичност при експозиции по-високи или равни на 10-пъти клиничната доза на емпаглифлозин. Повечето от токсичните прояви са били в съответствие с вторични фармакологични ефекти, свързани със загубата на глюкоза с урината и електролитния дисбаланс, включително намалените телесно тегло и телесни мазнини, повишената консумация на храни, диарията, дехидратацията, понижената плазмена глюкоза и повишенията на други серумни параметри, отразяващи засиления метаболизъм на протеини и глюконеогенезата, промените в уринирането, като полиурия и глюкозурия и микроскопски промени, включващи минерализация в бъбрека и в някои меки и съдови тъкани. Микроскопските доказателства за

засилени фармакологични ефекти върху бъбреците, наблюдавани при някои животински видове, включват дилатация на тубулите и тубулна и тазова минерализация при приблизително 4 пъти над клиничната AUC експозиция на емпаглифлозин при дозата от 25 mg.

Емпаглифлозин не е генотоксичен.

В 2-годишно проучване за карциногенност, емпаглифлозин не е повишил честотата на туморите при женски плъхове до най-високата доза от 700 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 72 пъти максималната клинична AUC експозиция на емпаглифлозин. При мъжки плъхове са наблюдавани свързани с лечението доброкачествени съдови пролиферативни лезии (хемангиоми) на мезентериалните лимфни възли при най-високата доза, но не и при доза от 300 mg/kg/ден, която съответства на приблизително 26 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Наблюдавана е по-висока честота на интерстициални клетъчни тумори в тестисите при плъхове при доза 300 mg/kg/ден и по-висока, но не и при 100 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 18 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. И двата тумора са чести при плъхове и е малко вероятно да имат значение при хора.

Емпаглифлозин не повишава честотата на туморите при женски мишки при дози до 1 000 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 62-пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Емпаглифлозин е индуцирал бъбречни тумори при мъжки мишки при доза 1 000 mg/kg/ден, но не и при 300 mg/kg/ден, което съответства на приблизително 11 пъти максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Механизмът на образуване на тези тумори зависи от естественото предразположение на мъжките мишки към патологични промени на бъбреците и метаболитни пътища, които не са от значение при хора. Приема се, че бъбречните тумори при мишки нямат отношение към хора.

При експозиции, достатъчно превишаващи тези при хора в терапевтични дози, емпаглифлозин не предизвиква нежелани ефекти по отношение на фертилитета или ранното ембрионално развитие. Приложен по време на органогенезата, емпаглифлозин не е тератогенен. Само в токсични за майката дози, емпаглифлозин е предизвикал изкривени кости на крайниците при плъхове и повишена ембриофетална загуба при зайци.

При проучвания за пре- и постнатална токсичност при плъхове, са наблюдавани намалено наддаване на тегло на поколението при експозиции на майката приблизително 4 пъти по-високи от максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не е наблюдаван подобен ефект при системна експозиция, еквивалентна на максималната клинична експозиция на емпаглифлозин. Не е известно значението на тази находка при хора.

При едно проучване на токсичността при млади индивиди върху плъхове, при приложение на емпаглифлозин от 21-ви постнатален ден до 90-ти постнатален ден е била наблюдавана минимална до лека бъбречна тубулна и тазова дилатация при ювенилни плъхове, само в доза 100 mg/kg/ден, която е около 11 пъти максималната клинична доза от 25 mg. Тези находки са липсвали след период на възстановяване от 13 седмици без приложение на лекарство.

Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, или карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност. При дозови нива от 500 mg/kg/ден, прилагани при плъхове Wistar Hannover, свързани със 7-пъти максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose - MRHD) метформин, е наблюдавана тератогенност на метформин, проявяваща се най-вече като повишение в броя на скелетните малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки и Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Коповидон (К-стойност номинално 28)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Талк

Железен оксид, жълт (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки и Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Коповидон (К-стойност номинално 28)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Талк

Железен оксид, черен (E172)

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Опаковки по 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 120 (2 опаковки по 60 x 1), 180 (2 опаковки по 90 x 1) и 200 (2 опаковки по 100 x 1) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 май 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/001 10 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/002 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/003 30 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/004 56 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/005 60 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/037 90 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/006 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (перфорирани)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/850 mg таблетки
емпаглифлозин/метформинов HCL

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX –
5 mg/850 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
90 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
100 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 5 mg/850 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ВЪНШНАТА ОБВИВКА НА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX – 5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 60 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 90 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 100 x 1 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/010 10 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/011 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/012 30 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/013 56 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/014 60 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/038 90 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/015 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (перфорирани)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/1 000 mg таблетки
емпаглифлозин/метформинов HCL

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX –
5 mg/1 000 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
90 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
100 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/0016 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/0017 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/0018 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 5 mg/1 000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ВЪНШНАТА ОБВИВКА НА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX – 5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 60 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 90 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 100 x 1 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/019 10 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/020 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/021 30 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/022 56 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/023 60 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/039 90 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/024 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (перфорирани)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/850 mg таблетки
емпаглифлозин/метформинов HCL

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX –
12,5 mg/850 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
90 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
100 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 12,5 mg/850 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ВЪНШНАТА ОБВИВКА НА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 60 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 90 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 100 x 1 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/028 10 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/029 14 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/030 30 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/031 56 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/032 60 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/040 90 филмирани таблетки
EU/1/15/1003/033 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (перфорирани)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg таблетки
емпаглифлозин/метформинов HCL

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX –
12,5 mg/1 000 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
90 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.
100 x 1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ВЪНШНАТА ОБВИВКА НА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX – 12,5 mg/1 000 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид .

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 60 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 90 x 1 филмирани таблетки.
Групова опаковка с 2 опаковки, всяка съдържаща 100 x 1 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) филмирани таблетки
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Synjardy 5 mg/850 mg филмирани таблетки
Synjardy 5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Synjardy 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Емпаглифлозин/метформинов хидрохлорид
(empagliflozin/metformin hydrochloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Synjardy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Synjardy
3. Как да приемате Synjardy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Synjardy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Synjardy и за какво се използва

Synjardy е лекарство за диабет, което съдържа две активни вещества, наречени емпаглифлозин и метформин.

- Емпаглифлозин действа чрез блокиране на протеин в бъбреците, наречен натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2). SGLT2 предпазва от загуба на глюкоза (кръвна захар) в урината, чрез обратно абсорбиране на глюкозата в кръвообращението по време на филтрирането на кръвта през бъбреците. Чрез блокирането на този протеин, лекарството води до отделяне с урината—на кръвна захар, натрий (сол) и вода. Така нивата на кръвната захар, които са силно повишени поради Вашия диабет тип 2, се понижават.
- Метформин действа по различен начин, за да понижи нивата на кръвната захар в кръвта, основно чрез блокиране на производството на глюкоза в черния дроб.

Synjardy се добавя към диетата и упражненията за лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти (на 18 години и по-възрастни), при които диабетът не може да бъде контролиран с добавяне само на метформин или на метформин и други лекарства за диабет.

Synjardy може да се комбинира и с други лекарства за лечение на диабет. Това може да са лекарства, които се приемат през устата или се инжектират, като инсулин.

В допълнение, Synjardy може да се използва като алтернатива на приема на емпаглифлозин и на метформин като отделни таблетки. За да избегнете предозиране, не продължавайте да приемате отделните таблетки емпаглифлозин и метформин, ако приемате това лекарство.

Важно е да продължите с диетата си и физическите упражнения, както Ви е казал Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво представлява захарен диабет тип 2?

Захарният диабет тип 2 е заболяване, което свързано с гените Ви и на начина Ви на живот. Ако страдате от захарен диабет тип 2, Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на глюкозата в кръвта и организмът Ви не може да използва собствения си инсулин ефективно. Това води до високи нива на глюкозата в кръвта Ви, които могат да доведат до проблеми със здравето, като сърдечни заболявания, бъбречни заболявания, слепота и лошо кръвообращение в крайниците.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Synjardy

Не приемайте Synjardy

- ако сте алергични към емпаглифлозин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което вещества, наречени „кетониви тела“ се натрупват в кръвта и могат да доведат до диабетна пре-кома. Симптомите включват стомашни болки, ускорено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако сте имали диабетна пре-кома.
- ако имате тежка инфекция, като например инфекция, засягаща белия Ви дроб, бронхите или бъбреците. Тежките инфекции могат да предизвикат проблеми с бъбреците, които да доведат до риск от развитие на лактатна ацидоза (вж. „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако сте загубили много течности от тялото си (дехидратация), напр. в резултат от продължителна диария или ако сте повръщали няколко пъти подред. Дехидратацията може да доведе до проблеми с бъбреците, което да Ви изправи пред опасността от развитие на лактатна ацидоза (вж. „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако се лекувате за остра сърдечна недостатъчност или наскоро сте имали сърдечен пристъп, имате тежки проблеми с кръвообращението (като „шок“) или имате затруднения с дишането. Това може да доведе до недостиг на кислород в тъканите, което да създаде опасност за развитие на лактатна ацидоза (вж. точка „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате проблеми с черния дроб.
- ако консумирате големи количества алкохол, или всеки ден или само от време на време (вж. точка „Synjardy с алкохол“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство и по време на лечението:

- относно това, какво можете да направите, за да предотвратите обезводняване
- ако имате „диабет тип 1“ - този тип диабет обичайно започва в млада възраст и организмът Ви не синтезира инсулин.
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, болки в корема, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или различен мирис на урината или потта, незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница. Тези

симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – проблем, който може да имате ако сте с диабет, дължащ се на повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, рязко намаляване на дозата на инсулина, или повишени нужди от инсулин, поради големи операции или тежко заболяване.

- ако сте на 75 години или по-възрастни, повишеното отделяне на урина в резултат от лекарството може да засегне водно-електролитния баланс в организма Ви и да повиши риска от дехидратация. Възможните признаци са изброени в точка 4, „Възможни нежелани реакции“, дехидратация.
- ако сте на 85 години или по-възрастни, тъй като в този случай не трябва да започвате да приемате Synjardy.
- ако имате сериозна инфекция на бъбреците или пикочните пътища, с повишена температура. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Synjardy, докато се възстановите.

Риск от лактатна ацидоза

Synjardy може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща болест на сърцето).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Synjardy за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Synjardy и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане
- болки в стомаха (коремни болки)
- мускулни спазми
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора
- затруднено дишане
- понижена телесна температура и пулс

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Synjardy по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението със Synjardy.

По време на лечението със Synjardy, Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

Грижи за краката

Важно е, както всички пациенти с диабет, да проверявате ходилата си редовно и да спазвате всеки съвет относно грижите за ходилата, даден от Вашия медицински специалист.

Глюкоза в урината

Поради механизма на действие на това лекарство, тестовете за захар в урината Ви ще бъдат положителни, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва да се използва при деца и юноши под 18 години, понеже не е проучвано при тези пациенти.

Други лекарства и Synjardy

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообръщението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Synjardy преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението със Synjardy.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата на Synjardy.

Изключително важно е да споменете следното:

- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици), тъй като Synjardy може да повиши риска от прекомерна загуба на течности. Възможно е Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Synjardy. Възможните признаци на прекомерна загуба на течности от организма са изброени в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.
- други лекарства, които понижават кръвната захар в кръвта Ви, като инсулин или сулфонилурейно производно. Възможно е Вашият лекар да иска да понижи дозата на тези лекарства, с цел да се избегне прекалено спадане на нивата на кръвната Ви захар (хипогликемия).
- циметидин, лекарство за лечение на стомашни проблеми.
- бронходилататори (бета-2 агонисти), които се използват за лечение на астма.
- кортикостероиди (прилагани перорално, като инжекция или инхалация), които се използват за лечение на възпаление при болести като астма или артрит.
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб)
- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти)
- лекарства, които съдържат алкохол (вж точка „Synjardy с алкохол“).
- съдържащи йод контрастни средства (лекарства, използвани повреме на рентгенови снимки, вж. точка „Предупреждения и предпазни мерки“.

Synjardy с алкохол

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Synjardy тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не използвайте Synjardy, ако сте бременна. Не е известно дали това лекарство може да увреди плода.

Метформин преминава в малки количества в кърмата. Не е известно дали емпаглифлозин преминава в кърмата на майката. Не използвайте Synjardy, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Synjardy повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Приемът на това лекарство в комбинация с лекарства, наречени сулфонилурейни производни, или с инсулин може да доведе до много ниски нива на кръвната захар (хипогликемия), което може да причини симптоми като треперене, изпотяване и промени в зрението и това да повлияе на способността Ви да шофирате и работите с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти ако усетите замаяност, докато приемате Synjardy.

3. Как да приемате Synjardy

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По колко да приемате

Дозата на Synjardy варира в зависимост от състоянието Ви и от дозите на лекарствата за диабет, които приемате в момента. Вашият лекар ще коригира дозата Ви, както е необходимо, и ще Ви информира точно кой вид таблетки от лекарството да приемате.

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. Обикновено Вашият лекар ще започне лечението със Synjardy, като Ви предпише този вид таблетка, която дава същата доза метформин, която приемате в момента (850 mg или 1 000 mg два пъти дневно), и най-ниската доза емпаглифлозин (5 mg два пъти дневно). Ако вече приемате двете лекарства по отделно, Вашият лекар ще започне лечение с такива таблетки Synjardy, които дават същата доза и от двете. Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

Прием на това лекарство

- Гълтайте таблетката цяла, с вода.
- Приемайте таблетките с храна, за да намалите опасността от стомашен дискомфорт.
- Приемайте таблетките два пъти дневно през устата.

Възможно е Вашият лекар да Ви предпише Synjardy заедно с друго лекарство против диабет. Запомнете, че трябва да приемате всички лекарства според указанията на Вашия лекар, за да постигнете най-добрите резултати за здравето си. Възможно е Вашият лекар да се наложи да коригира дозите Ви, за да постигне контрол над кръвната захар.

Диетата и физическите упражнения могат да помогнат на организма Ви по-добре да използва кръвната захар. Важно е, докато приемате Synjardy, да спазвате диетата и двигателния режим, препоръчани от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Synjardy

Ако сте приели повече от необходимия брой таблетки Synjardy, е възможно да получите лактатна ацидоза. Симптомите на лактатна ацидоза са неспецифични, като силно неразположение, повръщане, болка в стомаха с мускулни крампи, общо неразположение с тежка умора и невъзможност за дишане. Допълнителни симптоми са понижена телесна температура и забавен пулс. **Ако това Ви се случи, е възможно да имате нужда от незабавно болнично лечение, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома. Спрете приема на това лекарство незабавно и се консултирайте веднага с лекар, или отидете в най-близката болница (вж. точка 2). Вземете опаковката на лекарството с Вас.**

Ако сте пропуснали да приемете Synjardy

Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага щом се сетите за това. Ако не сте се сетили до настъпване на времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза и след това продължете със стандартната си схема. Не вземайте двойна доза от това лекарство.

Ако сте спрели приема на Synjardy

Не спирайте приема на Synjardy преди да се консултирате с лекаря си. Възможно е кръвната Ви захар да се повиши, когато спрете да приемате Synjardy.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Лактатна ацидоза, среща се много рядко (може да засегне до 1 на 10 000 души)

Synjardy може да доведе до много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Synjardy и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.

Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетотела“ в урината или кръвта Ви
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви със Synjardy.

Възможно най-скоро се свържете с лекаря си, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия), среща се много често (може да засегне повече от 1 на 10 души)

Ако приемате Synjardy заедно с друго лекарство, което може да доведе до ниска кръвна захар, като сулфонилурейни производни или инсулин, рискът от развитие на състояние на ниска кръвна захар е по-висок. Признаците на ниска кръвна захар могат да включват:

- треперене, изпотяване, усещане за силно безпокойство или обърканост, учестен пулс
- много силен глад, главоболие

Вашият лекар ще Ви каже как да коригирате ниското ниво на кръвната захар и какво да правите, ако получите някой от изброените по-горе признаци. Ако имате симптоми на ниска кръвна захар, изяжте бучки захар, закуска с високо съдържание на захар или изпийте плодов сок. По възможност измерете кръвната си захар и си починете.

Инфекция на пикочните пътища, среща се често (може да засегне до 1 на 10 души)

Признаците на инфекция на пикочните пътища са:

- усещане за парене при уриниране

- помътняване на урината
- болка в таза или по средата на гърба (когато има инфекция и на бъбреците)

Позивите за уриниране или по-честото уриниране могат да се дължат на начина на действие на Synjardy, но могат да бъдат и признаци на инфекция на пикочните пътища. Ако забележите засилване на тези симптоми, трябва също така да се свържете с Вашия лекар.

Дехидратация, среща се нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)

Признаците на дехидратация не са специфични, но могат да включват:

- необичайна жажда
- световъртеж или замаяност при изправяне
- припадък или загуба на съзнание

Други нежелани реакции по време на приема на Synjardy:

Много чести

- гадене, повръщане
- диария или болка в стомаха
- загуба на апетит

Чести

- гъбична инфекция на гениталиите (млечница)
- отделяне на повече от обичайното количество урина или по-чести позиви за уриниране
- сърбеж
- промяна във вкусовите усещания
- жажда
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в нивата на мастите (холестерол) в кръвта Ви

Нечести

- напрежение или болка при изпразване на пикочния мехур
- кръвните тестове е възможно да покажат промени, свързани с бъбречната функция (креатинин или урея)
- кръвните тестове е възможно да покажат повишение на количеството на червените кръвни клетки (хематокрит) в кръвта Ви

Много редки

- понижени нива на витамин В12 в кръвта
- отклонения в показателите на чернодробната функция, възпаление на черния дроб (хепатит)
- зачервяване на кожата (еритема) или сърбящ обрив (копривна треска)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, **неописани в тази листовка.**

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Synjardy

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Synjardy

– Активните вещества са емпаглифлозин и метформин.

Всяка филмирана таблетка (таблетка) Synjardy 5 mg/850 mg съдържа 5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

Всяка филмирана таблетка (таблетка) Synjardy 5 mg/1 000 mg съдържа 5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид .

Всяка филмирана таблетка (таблетка) Synjardy 12,5 mg/850 mg съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид .

Всяка филмирана таблетка (таблетка) Synjardy 12,5 mg/1 000 mg съдържа 12,5 mg емпаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

Другите съставки са:

- **Ядро на таблетката:** царевично нишесте, коповидон, колоидален безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
- **Филмирано покритие:** хипромелоза, макрогол 400, титанов диоксид (E171), талк. Таблетките Synjardy 5 mg/850 mg и Synjardy 5 mg/1 000 mg съдържат също жълт железен оксид (E172). Таблетките Synjardy 12,5 mg/850 mg и Synjardy 12,5 mg/1 000 mg съдържат също черен железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Synjardy и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Synjardy 5 mg/850 mg са жълтеникаво-бели, овални, двойно изпъкнали. От едната страна имат “S5” и логото на Boehringer Ingelheim, а от другата - „850“. Таблетката е дълга 19,2 mm и има ширина 9,4 mm.

Филмираните таблетки Synjardy 5 mg/1 000 mg са кафеникаво-жълти, овални, двойно изпъкнали. От едната страна имат “S5” и логото на Boehringer Ingelheim, а от другата - „1000“.

Таблетката е дълга 21,1 mm и има ширина 9,7 mm.

Филмираните таблетки Synjardy 12,5 mg/850 mg са розово-бели, овални, двойно изпъкнали. От едната страна имат “S12” и логото на Boehringer Ingelheim, а от другата - „850“. Таблетката е дълга 19,2 mm и има ширина 9,4 mm.

Филмираните таблетки Synjardy 12,5 mg/1 000 mg са тъмнокафеникаво-лилави, овални, двойно изпъкнали. От едната страна имат “S12” и логото на Boehringer Ingelheim, а от другата - „1000“.

Таблетката е дълга 21,1 mm и има ширина 9,7 mm.

Таблетките се предлагат в перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Съществуват опаковки по 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 120 (2 опаковки по 60 x 1), 180 (2 опаковки по 90 x 1) и 200 (2 опаковки по 100 x 1) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Κορόφι Attiki, 19400
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2) се използват заедно с диета и упражнения при пациенти с диабет тип 2, самостоятелно или в комбинация с други лекарства за диабет.

През март 2016 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) на канаглифлозин информира ЕМА за приблизително двукратно увеличение на броя на ампутациите в долни крайници при лекувани с канаглифлозин пациенти в сравнение с плацебо в спонсорираното от ПРУ изпитване CANVAS за сърдечносъдови (СС) събития, което се провежда понастоящем. В допълнение, анализът на провежданото понастоящем бъбречно изпитване CANVAS-R с популация, подобна на тази в CANVAS, показва числен дисбаланс по отношение на събитията, свързани с ампутация.

В допълнение към информацията, получена от ЕМА, Независимият комитет за мониторинг на данните (IDMC) за изпитванията CANVAS и CANVAS-R, който има достъп до всички нескрити данни за последствията от СС събития и безопасността, препоръчва изпитването да продължи, да се предприемат мерки за минимизиране на този потенциален риск и участниците да бъдат информирани в достатъчна степен за този риск.

На 15 април 2016 г. Европейската комисия (ЕК) стартира процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004; от Комитета за оценка на риска беше поискано при проследяването на лекарствената безопасност (PRAC) да оцени влиянието на съдържащите канаглифлозин лекарствени продукти върху съотношението полза — риск, да оцени дали това е класов въпрос и до 31 март 2017 г. да издаде препоръка за това дали съответните разрешения за употреба трябва да се продължат, изменят, отложат или отменят, и дали са необходими временни мерки за гарантиране на безопасната и ефективна употреба на тези лекарствени продукти.

На 2 май 2016 г. е изпратено директно съобщение до медицинските специалисти (ДНСР), за да ги информира, че в едно клинично проучване с канаглифлозин се наблюдават два пъти повече случаи на ампутация в долните крайници (главно на палеца на крака). Освен това се акцентира върху необходимостта пациентите да бъдат посъветвани, че е важно да полагат рутинна превантивна грижа за краката. В съобщението се препоръчва също медицинските специалисти да обмислят прекратяване на лечението при пациенти, които развиват събития, предхождани ампутация.

Освен това PRAC счита, че класовият ефект не може да бъде изключен, защото всички SGLT2 инхибитори споделят един и същ механизъм на действие, не е известен потенциалният механизъм, който води до увеличен риск от ампутация, и към момента не може да се определи основната причина, която е специфична само за съдържащите канаглифлозин продукти. В резултат на това на 6 юли 2016 г. ЕК поиска удължаване на настоящата процедура, което да включи всички одобрени продукти от класа на SGLT2 инхибиторите.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

След като разгледа всички налични данни PRAC изразява становището, че нарастващите данни за ампутации в проучванията CANVAS и CANVAS-R потвърждават увеличаване на риска от ампутация за канаглифлозин; малко вероятно е разликата в риска от ампутация при канаглифлозин в сравнение с плацебо да е случайна находка. PRAC счита също, че данните от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение за събития на ампутация за лекарствени продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или не са налични в същата степен, в каквато са за съдържащите канаглифлозин лекарства, или са налице известни ограничения при събирането на данните.

PRAC изразява и становището, че понастоящем не е възможно да се определи основната причина за наблюдаваните диспропорции в риска от ампутация, която би била присъща само за съдържащите канаглифлозин лекарства, а не за другите продукти от този клас. Всички членове

на класа споделят един и същ механизъм на действие и няма потвърден основен механизъм, който е специфичен за канаглифлозин. Поради тази причина все още не е ясен механизъмът на действие, който би позволил да се разбере кои пациенти са с риск.

PRAC отбелязва, че увеличеният риск от ампутация засега е очевиден само за канаглифлозин, но понастоящем все още се провежда едно голямо изпитване с дапаглифлозин за последствия от сърдечносъдови събития (DECLARE) и в рамките на приключеното голямо изпитване, проведено с емпаглифлозин, за последствия от сърдечносъдови събития (EPMA-REG) не са получени данни за системни събития на ампутация. Следователно понастоящем не е възможно да се определи дали увеличеният риск от ампутация е класов ефект, или не.

Поради това, предвид всички представени данни с оглед на гореизложеното, PRAC заключи, че съотношението полза — риск на изброените по-горе продукти остава положително, но счита, че промените в продуктовата информация на всички одобрени SGLT2 инхибитори с добавяне на информация за риска от ампутации в долните крайници, както и отразяването на допълнителни дейности за лекарствената безопасност в ПУР, са оправдани. Планира се изпитванията CANVAS и CANVAS-R и изпитванията CREDENCE и DECLARE да приключат съответно през 2017 и 2020 година. Окончателният анализ на тези изпитвания след разкриването на данните им ще предостави допълнителна информация за ползата/риска на SGLT2 инхибиторите и в частност за риска от ампутации в долните крайници.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за продуктите, изброени в Приложение А;
- PRAC направи преглед на всички данни, представени от притежателите на разрешение за употреба по отношение на риска от ампутация в долните крайници при пациенти, лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2) за захарен диабет тип 2;
- PRAC счита, че наличните данни за ампутации в проучванията CANVAS и CANVAS-R потвърждават, че лечението с канаглифлозин може да допринесе за увеличен риск от ампутация в долните крайници, главно на палеца на крака;
- PRAC изразява също становището, че механизъмът на действие, позволяващ да се разбере кои пациенти са с риск, все още не е ясен;
- PRAC изразява становището, че понастоящем не е възможно да се определи основната причина за наблюдаваните диспропорции в риска от ампутация, която би била присъща само за съдържащите канаглифлозин лекарства, а не за другите продукти от този клас;
- PRAC отбелязва, че данните от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение за събития на ампутация за лекарствени продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или не са налични в същата степен, в каквата са за съдържащите канаглифлозин лекарства, или са налице известни ограничения при събирането на данните;
- Поради това PRAC счита, че рискът може да представлява възможен ефект на класа;
- Тъй като не могат да се определят специфични рискови фактори освен общите рискови фактори за ампутация, които вероятно допринасят за събитията, PRAC препоръчва пациентите да бъдат посъветвани да полагат рутинна превантивна грижа за краката и да поддържат адекватна хидратация като общ съвет за предотвратяване на ампутация;
- Поради това PRAC изразява становището, че рискът от ампутация в долните крайници трябва да бъде включен в продуктовата информация за всички продукти, изброени в

Приложение А, под формата на предупреждение, което насочва вниманието на медицинските специалисти и пациентите към значението на рутинната превантивна грижа за краката. Предупреждението за канаглифлозин трябва също да включва информацията, че при пациенти, които развиват предхождащи ампутация събития, трябва да се обмисли прекратяване на лечението. Ампутациите в долните крайници (главно на палеца на крака) също трябва да бъдат включени като нежелана лекарствена реакция за канаглифлозин в продуктовата информация;

- PRAC счита също, че трябва да бъде събрана допълнителна информация за събития на ампутация чрез формуляри на доклад за случай (CRF) за клинични проучвания, проследяващи въпросници за постмаркетингови случаи, използване на общите списъци на MedDRA за предпочитан термин (ПТ) за предшестващи ампутация събития и съответните мета-анализи на големи изпитвания, в това число изпитвания за последствията от сърдечносъдови събития. Всички ПУР трябва да се актуализират съответно чрез представяне на подходящо изменение не по-късно от един месец след решението на Европейската комисия;

В резултат PRAC заключава, че съотношението полза — риск за съдържащите SGLT2 инхибитор продукти, посочени в Приложение А, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените изменения и в ПУР се отразят допълнителни действия, свързани с лекарствената безопасност.

Поради това PRAC счита, че изменението на условията на разрешенията за употреба на горепосочените лекарствените продукти, изброени в Приложение А, за които в Приложение III от препоръката на PRAC са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката, е оправдано.

Становище на CHMP

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза — риск на Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebumect, Jardiance и Synjardy остава благоприятно при условията на измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Следователно CHMP препоръчва изменение в условията на разрешенията за употреба на Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebumect, Jardiance и Synjardy.