

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Υποκίτρινα έως λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S5» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «850» στην άλλη (μήκος δισκίου: 19,2 mm, πλάτος δισκίου: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Καφεκίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S5» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «1000» στην άλλη (μήκος δισκίου: 21,1 mm, πλάτος δισκίου: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Ανοιχτού ροζ έως λευκού χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S12» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «850» στην άλλη (μήκος δισκίου: 19,2 mm, πλάτος δισκίου: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Σκούρα καστανοϊώδη, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν εγχάραξη «S12» και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στη μία πλευρά και το «1000» στην άλλη (μήκος δισκίου: 21,1 mm, πλάτος δισκίου: 9,7 mm).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Synjardy ενδείκνυται για τη θεραπεία των ενηλίκων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης:

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

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

*Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR  $\geq$ 90 ml/min)*

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

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

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

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

*Για ασθενείς που αλλάζουν από ξεχωριστά δισκία εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης*

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

Για τις διαφορετικές δόσεις μετφορμίνης, το Synjardy διατίθεται σε περιεκτικότητες των 5 mg εμπαγλιφλοζίνης συν 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, των 5 mg εμπαγλιφλοζίνης συν 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, των 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης συν 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης και των 12,5 mg εμπαγλιφλοζίνης συν 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

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

Πίνακας 1: Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

GFR ml/min	Μετοφορμίνη	Εμπαγλιφλοζίνη
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 25 mg.
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Δεν θα πρέπει να γίνει έναρξη θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη. Θα πρέπει να γίνει προσαρμογή ή διατήρηση της δόσης σε μια μέγιστη ημερήσια δόση των 10 mg.
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Δεν συνιστάται η χρήση εμπαγλιφλοζίνης.
<30	Η μετοφορμίνη αντενδείκνυται.	Δεν συνιστάται η χρήση εμπαγλιφλοζίνης.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηλικιωμένοι*

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η μειωμένη νεφρική λειτουργία θα οδηγήσει σε μειωμένη γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης. Επειδή η μετοφορμίνη απεκκρίνεται από το νεφρό και οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, το Synjardy θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη για την πρόληψη σχετιζόμενης με τη μετοφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένας αυξημένος κίνδυνος μείωσης όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Λόγω της περιορισμένης θεραπευτικής εμπειρίας με εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Synjardy σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Synjardy θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα με τα γεύματα για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό που συσχετίζονται με τη μετοφορμίνη. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν τη διαίτά τους με κατάλληλη κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν την υποθερμιδική τους διαίτα.

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

### 4.3 Αντενδείξεις

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Το Synchrony δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

#### Διαβητική κετοξέωση

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

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

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

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες βαριές ιατρικές παθήσεις. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να ξεκινήσει ξανά μόλις σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

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

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και η εμπαγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν συχνή εμφάνιση ΔΚΟ όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

#### Γαλακτική οξέωση

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

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

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

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

#### Διαχείριση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

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

#### Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια, βλ. παράγραφο 4.2. Το Synjardy αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR <30 ml/min και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά υπό την παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

#### Καρδιακή λειτουργία

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

#### Ηπατική βλάβη

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

### Χειρουργική επέμβαση

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

### Κίνδυνος μείωσης όγκου

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

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

### Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας 18 έως 24 εβδομάδων, η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg σε υπόβαθρο μετφορμίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με εικονικό φάρμακο ή εμπαγλιφλοζίνη 25 mg σε υπόβαθρο μετφορμίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδας ή ουροσήψης) εκδηλώθηκαν με παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

### Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

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

### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αυξημένος αιματοκρίτης με τη θεραπεία εμπαγλιφλοζίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

### Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αποβολή γλυκόζης στα ούρα σχετίζεται με ωσμωτική διούρηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση ενυδάτωσης. Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείωσης όγκου. Επομένως, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόσληψη υγρών τους σε περίπτωση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση όγκου [π.χ. διουρητικά, αναστολείς ACE (AMEA)]. Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, (New York Heart Association, NYHA), είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με την εμπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA. Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, αναφέρθηκε καρδιακή ανεπάρκεια κατά την αρχική εκτίμηση στο 10,1% των ασθενών. Η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων στους εν λόγω ασθενείς ήταν συνεπής με τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

### Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

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

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

### Εμπαγλιφλοζίνη

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

##### *Διουρητικά*

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

##### *Ινσουλίνη και εκκριταγωγή της ινσουλίνης*

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

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

##### *Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εμπαγλιφλοζίνη*

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

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

Η επίδραση της επαγωγής UGT στην εμπαγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση θεραπείας μαζί με γνωστούς επαγωγείς ενζύμων UGT θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του δυνητικού κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας.

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



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

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

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

#### *Επιδράσεις εμπαγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

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

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

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

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

#### Μετοφορμίνη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

#### *Οινοπνευματώδη*

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

#### *Κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Οι κατιονικές ουσίες που αποβάλλονται με νεφρική σωληναριακή απέκκριση (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετοφορμίνη, καθώς ανταγωνίζονται για τα κοινά συστήματα νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς.

#### *Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα*

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

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των

υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

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

#### *Ινσουλίνη και εκκριταγωγή της ινσουλίνης*

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

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

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

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

### Θηλασμός

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

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

### Γονιμότητα

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

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Synjardy έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας κατά

την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών, ιδιαίτερος όταν το Synjardy χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία και/ή ινσουλίνη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα σύνολο 12.245 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, εκ των οποίων 8.199 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη μόνο ή σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία, πιογλιταζόνη ή ινσουλίνη.

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διπλά τυφλές δοκιμές 18 έως 24 εβδομάδων έκθεσης συμπεριέλαβαν 3.456 ασθενείς, εκ των οποίων 1.271 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη και 1.259 με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη. Τα πιο συχνά αναφερθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα σε κλινικές δοκιμές ήταν η υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη και/ή σουλφονουλουρία, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και αύξηση της διούρησης (βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε σύγκριση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των μεμονωμένων συστατικών.

##### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων <sup>1,2</sup> Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος <sup>1,2</sup>			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (σε χρήση μαζί με σουλφονουρία ή ινσουλίνη) <sup>1</sup>	Δίψα <sup>2</sup>		Διαβητική κετοξέωση <sup>a, b</sup>	Γαλακτική οξέωση <sup>3</sup> Έλλειψη της βιταμίνης B12 <sup>3,4</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Διαταραχές της γεύσης <sup>3</sup>			
Αγγειακές διαταραχές			Μείωση όγκου <sup>1,2</sup>		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικά συμπτώματα <sup>3,5</sup>				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Ανωμαλίες των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας <sup>3</sup> Ηπατίτιδα <sup>3</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός (γενικευμένος) <sup>2,3</sup>			Ερύθημα <sup>3</sup> Κνίδωση <sup>3</sup>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αύξηση της διούρησης <sup>1,2</sup>	Δυσουρία <sup>2</sup>		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα λιπίδια ορού <sup>2,c</sup>	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <sup>1</sup> Αυξημένος αιματοκρίτης <sup>2,d</sup>		

<sup>1</sup> Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες

<sup>2</sup> Παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες μονοθεραπείας με εμπραγλιφλοζίνη

<sup>3</sup> Παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες μονοθεραπείας με μετφορμίνη

<sup>4</sup> Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση στην απορρόφηση της βιταμίνης B12 η οποία μπορεί πολύ σπάνια να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική έλλειψη βιταμίνης B12 (π.χ. μεγαλοβλαστική αναιμία)

<sup>5</sup> Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και ανορεξία εμφανίζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και επιλύονται αυθόρμητα στις περισσότερες περιπτώσεις.

<sup>a</sup> στοιχεία από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

<sup>b</sup> βλ. παράγραφο 4.4

<sup>c</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την αρχική τιμή για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν συνολική χοληστερόλη 5,0% και 5,2% έναντι 3,7%, HDL χοληστερόλη 4,6% και 2,7% έναντι -0,5%, LDL χοληστερόλη 9,1% και 8,7% έναντι 7,8%, τριγλυκερίδια 5,4% και 10,8% έναντι 12,1%.

<sup>d</sup> Οι μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στον αιματοκρίτη ήταν 3,6% και 4,0% για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg, αντίστοιχα, συγκριτικά με το 0% για το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη EMPA-REG Outcome, οι τιμές του αιματοκρίτη επανήλθαν στις αρχικές τιμές ύστερα από μια περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 30 ημερών μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Υπογλυκαιμία

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

### Μείζων υπογλυκαιμία (συμβάντα που χρειάζονται υποστήριξη)

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

### Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

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

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

Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετφορμίνη που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (4,0 %) και εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (3,9 %) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,3 %) και αναφέρθηκαν πιο συχνά για εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες ασθενείς. Η διαφορά στη συχνότητα ήταν λιγότερο έντονη σε άνδρες ασθενείς. Οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, καμία δεν ήταν βαριάς έντασης.

### Αύξηση της ούρησης

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

### Μείωση όγκου

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

### Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/ Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

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

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

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

#### Εμπαγλιφλοζίνη

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

#### Μετορμίνη

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

## Θεραπεία

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

#### Μηχανισμός δράσης

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

#### Εμπαγλιφλοζίνη

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

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

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

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

να συμβάλλει σε σταθερή και μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η γλυκοζουρία, η νατριούρηση και η ωσμωτική διούρηση που παρατηρήθηκαν με την εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

### Μετφορμίνη

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

Η μετφορμίνη δρα μέσω 3 μηχανισμών:

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

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

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

### Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, σουλφονουλουρία, πιογλιταζόνη

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



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

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

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

N	225	225	216
<b>Συστ. ΑΠ (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	128,8	128,7	129,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (95 % Δ.Ε.)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με πιογλιταζόνη + μετφορμίνη<sup>b</sup></b>			
	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Εμπαγλιφλοζίνη</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,15	8,07	8,10
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
<b>Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c &lt; 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	79,45	79,44	80,98
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
<b>Συστ. ΑΠ (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	125,5	126,3	126,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (95 % Δ.Ε.)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

<sup>a</sup> Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

<sup>b</sup> Ανάλυση υποομάδας για ασθενείς σε πρόσθετο υπόβαθρο μετφορμίνης (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

<sup>2</sup> Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

<sup>3</sup> LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

\* τιμή p < 0,0001

\*\* τιμή p < 0,01

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

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

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 24 της σύγκρισης της εμπαγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη με τα μεμονωμένα συστατικά<sup>a</sup>

	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg <sup>b</sup>			Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg <sup>b</sup>			Μετφορμίνη <sup>c</sup>	
	+ Μετ 1.000 mg <sup>c</sup>	+ Μετ 2.000 mg <sup>c</sup>	Απου σία Μετ	+ Μετ 1.000 mg <sup>c</sup>	+ Μετ 2.000 mg <sup>c</sup>	Απου σία μετ	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Σύγκριση έναντι εμπα (95 % CI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Σύγκριση έναντι μετ (95 % CI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Μετ = μετφορμίνη, εμπα = εμπαγλιφλοζίνη

<sup>1</sup> μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

<sup>a</sup> Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) με τη χρήση της προσέγγισης εποπτευόμενων περιστατικών (OC)

<sup>b</sup> Χορηγούμενη σε δύο ίσα διαιρεμένες δόσεις ανά ημέρα όταν χορηγείται μαζί με μετφορμίνη

<sup>c</sup> Χορηγούμενη σε δύο ίσα διαιρεμένες δόσεις ανά ημέρα

\*p ≤ 0,0062 για την HbA1c

*Εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη*

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

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

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

<sup>1</sup> Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

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

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

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

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

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

\* p-value <0,0001

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

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

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

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 104 σε μια μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία που συγκρίνει εμπαγλιφλοζίνη με γλιμεπιρίδη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS) χρησιμοποιώντας μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης

<sup>b</sup> Έως και 4 mg γλιμεπιρίδης

<sup>1</sup> Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

<sup>2</sup> Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

<sup>3</sup> LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες

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

\*\*τιμή  $p < 0,0001$

Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη

Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης

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

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

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

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

<sup>a</sup> Ανάλυση υποομάδας για ασθενείς σε πρόσθετο υπόβαθρο μετφορμίνης (FAS, LOCF)

<sup>b</sup> Ανάλυση υποομάδας για ασθενείς σε πρόσθετο υπόβαθρο μετφορμίνης (ασθενείς που ολοκλήρωσαν σύμφωνα με το πλαίσιο του πρωτοκόλλου, LOCF)

<sup>1</sup> Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

<sup>2</sup> Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα ως μέρος της διαδικασίας διαδοχικών δοκιμασιών επιβεβαίωσης

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

\* τιμή  $p \leq 0,0005$

\*\* τιμή  $p < 0,005$

### Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup> μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή

\* τιμή p < 0,0001

\*\* τιμή p = 0,025

### Εμπαγλιφλοζίνη και λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη

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

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

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

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

#### Καρδιαγγειακή έκβαση

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

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

Η εμπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της θεραπείας καθορίστηκε από μια σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου χωρίς σημαντικές μεταβολές στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου ήταν συγκρίσιμη για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg (Εικόνα 1) και επιβεβαιώθηκε από μια βελτιωμένη συνολική επιβίωση (Πίνακας 9).

Η αποτελεσματικότητα για την αποτροπή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας δεν έχει τεκμηριωθεί οριστικά σε χρήστες αναστολέων DPP-4 ή σε ασθενείς μαύρου χρώματος καθώς η εκπροσώπηση των εν λόγω ομάδων στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME υπήρξε περιορισμένη.



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

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

CV = καρδιαγγειακός, MI = έμφραγμα του μυοκαρδίου

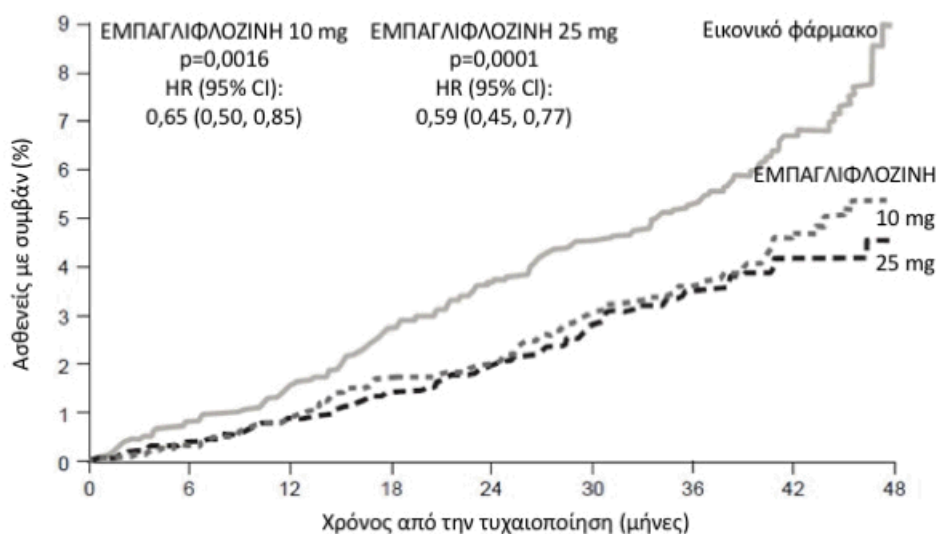
<sup>a</sup> Σύνολο ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (TS), π.χ. ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση του φαρμάκου της μελέτης

<sup>b</sup> Συγκεντρωτικές δόσεις εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και 25 mg

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

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

### Μεμονωμένες δόσεις Εμπαγλιφλοζίνης έναντι Εικονικού φαρμάκου



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

#### Μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών

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

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

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

#### Σωματικό βάρος

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

#### Αρτηριακή πίεση

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

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

	Εικονικό φάρμακο	εμπαγλιφλοζίνη	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) την εβδομάδα 12<sup>1</sup></b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,90	7,87	7,92
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (95 % Δ.Ε.) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>24ωρη συστ. ΑΠ την εβδομάδα 12<sup>3</sup></b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	131,72	131,34	131,18
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>4</sup> (95 % Δ.Ε.)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>24ωρη διαστ. ΑΠ την εβδομάδα 12<sup>3</sup></b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	75,16	75,13	74,64
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>5</sup> (95 % Δ.Ε.)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, τιμές μετά από λήψη θεραπείας αντιδιαβητικής διάσωσης λογοκριμένες

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

<sup>3</sup> LOCF, τιμές μετά από λήψη θεραπείας αντιδιαβητικής διάσωσης ή αλλαγή θεραπείας αντιυπερτασικής διάσωσης λογοκριμένες

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

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

\* τιμή  $p < 0,0001$

\*\* τιμή  $p < 0,001$

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

### Μετφορμίνη

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

- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε οφειλόμενη στον διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη),  $p = 0,0023$ , και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία ή ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη),  $p = 0,0034$ ,
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε οφειλόμενη στον διαβήτη θνησιμότητα: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη,  $p = 0,017$

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Synjardy

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

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

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

### Εμπαγλιφλοζίνη

#### Απορρόφηση

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

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

Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης 25 mg μετά από τη λήψη ενός γεύματος υψηλών λιπαρών και υψηλών θερμίδων οδήγησε σε ελαφρά μικρότερη έκθεση. Η AUC μειώθηκε κατά 16 % περίπου και η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 37 % περίπου σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση

της τροφής στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική και η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν όταν τα δισκία συνδυασμού Synjardy (εμπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη) χορηγήθηκαν με υπερθερμιδικό γεύμα με υψηλά λιπαρά.

#### Κατανομή

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

#### Βιομετασχηματισμός

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

#### Αποβολή

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Δείκτης μάζας σώματος*

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Σε αυτή την ανάλυση, η AUC εκτιμήθηκε ότι είναι 5,82 %, 10,4 %, και 17,3 % χαμηλότερη σε άτομα με ΔΜΣ 30, 35 και 45 kg/m<sup>2</sup>, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Φύλο*

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

#### *Φυλή*

Στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC εκτιμήθηκε ότι είναι 13,5 % υψηλότερη σε Ασιάτες με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m<sup>2</sup>, σε σύγκριση με μη Ασιάτες με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της εμπαγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Μετορμίνη

##### Απορρόφηση

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

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

##### Κατανομή

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

##### Βιομετασχηματισμός

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

##### Αποβολή

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

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη

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

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

#### Εμπαγλιφλοζίνη

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

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

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν είναι γονοτοξική.

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

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε θήλειες ποντικούς σε δόσεις έως και 1.000 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 62 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Σε άρρενες ποντικούς, η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσε νεφρικούς όγκους σε δόση 1.000 mg/kg/ημέρα αλλά όχι σε 300 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 11 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Ο τρόπος δράσης για αυτούς τους όγκους εξαρτάται από τη φυσική προδιάθεση του άρρενα ποντικού στη νεφρική παθολογία και μια μεταβολική οδό που δεν έχει αντίστοιχο στον άνθρωπο. Οι νεφρικοί όγκοι των αρρένων ποντικών θεωρούνται μη συναφείς για τον άνθρωπο.

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

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

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

## Μετορμίνη

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

Πυρήνας δισκίου



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

#### Επικάλυψη με υμένιο

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

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

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

#### Επικάλυψη με υμένιο

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/PVDC/Al.

Μεγέθη συσκευασίας 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 120 (2 συσκευασίες των 60 x 1), 180 (2 συσκευασίες των 90 x 1) και 200 (2 συσκευασίες των 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

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

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

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

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

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5<sup>ο</sup> χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου  
Κορωπί, Αττική, 19400  
Ελλάδα

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

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

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

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Synjardy 5 mg/850 mg δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/15/1003/008180 (2 x 90 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Synjardy 5 mg/1.000 mg δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ – ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ – 12,5 mg/1.000 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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



**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

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

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

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

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

Το Synjardy είναι ένα φάρμακο για τον διαβήτη που περιέχει δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται εμπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη.

- Η εμπαγλιφλοζίνη δρα αποκλείοντας μια πρωτεΐνη στους νεφρούς που καλείται συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2). Ο SGLT2 αποτρέπει την απέκκριση της γλυκόζης (σάκχαρο του αίματος) στα ούρα απορροφώντας γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος καθώς το αίμα διηθείται στους νεφρούς. Μπλοκάροντας αυτήν την πρωτεΐνη, το φάρμακο προκαλεί την αποβολή του σακχάρου του αίματος, του νατρίου (άλατος) και του νερού μέσω των ούρων. Επομένως μειώνονται τα επίπεδα σακχάρου του αίματος, που είναι πολύ υψηλά λόγω του διαβήτη τύπου 2 που έχετε.
- Η μετφορμίνη δρα με διαφορετικό τρόπο για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου του αίματος, κυρίως αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

Το Synjardy προστίθεται στη διαίτα και στην άσκηση για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω), των οποίων ο διαβήτης δεν μπορεί να ελεγχθεί με προσθήκη μετφορμίνης μόνο ή μετφορμίνης με άλλα φάρμακα για τον διαβήτη.

Το Synjardy μπορεί επίσης να συνδυαστεί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Αυτά μπορεί να είναι φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα ή που λαμβάνονται με ένεση, όπως η ινσουλίνη.

Επιπρόσθετα, το Synjardy μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη τόσο εμπαγλιφλοζίνης όσο και μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία. Για την αποφυγή της υπερδοσολογίας, μη συνεχίζετε να λαμβάνετε ξεχωριστά δισκία εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

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

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

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

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Synjardy

### Μην πάρετε το Synjardy:

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

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

- σχετικά με το τι μπορείτε να κάνετε για την αποτροπή της αφυδάτωσης
- εάν έχετε «διαβήτη τύπου 1» – αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται συνήθως όταν είστε νέος και ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη;
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα ναυτίας ή ναυτία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη

οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένα σημείο «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα πρόβλημα που μπορείτε να αποκτήσετε από το διαβήτη λόγω αυξημένων επιπέδων «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, που παρατηρούνται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με παρατεταμένη νηστεία, κατάχρηση αλκοόλ, αφυδάτωση, αιφνίδια μείωση στη δόση της ινσουλίνης ή αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω μείζονος εγχείρησης ή σοβαρής πάθησης.

- εάν είστε ηλικίας 75 ετών και άνω, καθώς η αυξημένη απώλεια ούρων λόγω του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει το ισοζύγιο υγρών στον οργανισμό σας και να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης. Τα πιθανά σημεία αναγράφονται στην παράγραφο 4. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» υπό την κεφαλίδα «αφυδάτωση»;
- εάν είστε ηλικίας 85 ετών και άνω, καθώς δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε τη λήψη Synjardy;
- εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη του νεφρού ή του ουροποιητικού συστήματος με πυρετό. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Synjardy έως ότου αναρρώσετε;

### **Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης.**

Το Synjardy μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που λέγεται γαλακτική οξέωση, ιδιαιτέρως εάν τα νεφρά σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινόπνευματων, αφυδάτωση ( βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξείες σοβαρές καρδιακές νόσοι).

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

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

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

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

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

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

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

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

### **Φροντίδα ποδιών**

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

### **Γλυκόζη ούρων**

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

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το φάρμακο αυτό δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Synjardy**

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

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

- φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικό), όπως το Synjardy μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρού. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Synjardy. Τα πιθανά σημεία απώλειας μεγάλης ποσότητας υγρού από τον οργανισμό σας αναγράφονται στην παράγραφο 4. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».
- άλλα φάρμακα που μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας όπως ινσουλίνη ή ένα φάρμακο κατηγορίας των «σουλφονουλουριών». Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει τη μείωση της δόσης αυτών των άλλων φαρμάκων, για την αποφυγή της εμφάνισης πολύ χαμηλών επιπέδων σακχάρου του αίματος (υπογλυκαιμία).
- σιμετιδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων.
- βρογχοδιασταλτικά (β2-αγωνιστές) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)
- κορτικοστεροειδή (που λαμβάνονται από του στόματος, με ένεση ή με εισπνοή), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής σε νόσους όπως το άσθμα και η αρθρίτιδα.
- φάρμακα που περιέχουν οινόπνευμα (βλ. παράγραφο «Το Synjardy με οινόπνευμα»).
- ιωδιούχους σκιαγραφικούς παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια μιας ακτινογραφίας, βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Το Synjardy με οινόπνευματόδη**

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

### **Κύηση και θηλασμός**

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

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



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

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

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

### **3. Πώς να πάρετε το Synjardy**

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

#### **Ποια είναι η δόση**

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

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Ο γιατρός σας θα ξεκινήσει κανονικά τη θεραπεία με το Synjardy συνταγογραφώντας την περιεκτικότητα του δισκίου που παρέχει την ίδια δόση μετφορμίνης που ήδη λαμβάνετε (850 mg ή 1.000 mg δύο φορές την ημέρα) και τη χαμηλότερη δόση εμπαγλιφλοζίνης (5 mg δύο φορές την ημέρα). Εάν λαμβάνετε ήδη αμφοτέρωτα τα φάρμακα ξεχωριστά, ο γιατρός σας θα ξεκινήσει θεραπεία με δισκία Synjardy που θα παρέχουν την ίδια ποσότητα αμφοτέρων. Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

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

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

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

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Synjardy από την κανονική**

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

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Synjardy**

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

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας μπορεί να αυξηθούν, εάν σταματήσετε να παίρνετε το Synjardy.

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

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

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

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

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

Αυτά είναι τα σημεία διαβητικής κετοξέωσης (βλ. παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

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

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

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

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

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

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

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

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

Τα σημεία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος είναι:

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

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

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

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

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

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω παίρνετε το Synjardy:**

Πολύ συχνές

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

Συχνές

- λοίμωξη από ζυμομύκητες των γεννητικών οργάνων (μυκητίαση)
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το σύνηθες ή ανάγκη για συχνότερη ούρηση
- φαγούρα
- μεταβολές στη γεύση
- δίψα
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλη)

Όχι συχνές

- πίεση ή πόνος κατά την κένωση της ουροδόχου κύστης
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές σχετικά με τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ή ουρία)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να εμφανίσουν αυξήσεις στην ποσότητα ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (αιματοκρίτης)

Πολύ σπάνιες

- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα
- ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), ή κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Synjardy**

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

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

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

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Synjardy**

Οι δραστικές ουσίες είναι η εμπαγλιφλοζίνη και η μετφορμίνη.

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

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

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

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

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: άμυλο αραβοσίτου, κοποβιδόνη, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
- Επικάλυψη με υμένιο: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης.

Τα δισκία Synjardy 5 mg/850 mg και Synjardy 5 mg/1.000 mg περιέχουν επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172). Τα δισκία Synjardy 12,5 mg/850 mg και Synjardy 12,5 mg/1.000 mg περιέχουν επίσης μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

## **Εμφάνιση του Synjardy και περιεχόμενα της συσκευασίας**

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

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

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

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

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

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

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

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

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5<sup>ο</sup> χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου  
Κορωπί, Αττική, 19400  
Ελλάδα

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

**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

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

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

**Παράρτημα IV**  
**Επιστημονικά πορίσματα**



### **Επιστημονικά πορίσματα**

Οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με διαίτα και άσκηση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Τον Μάρτιο του 2016, ο EMA ενημερώθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της καναγλιφλοζίνης σχετικά με μια περίπου διπλάσια αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών (ΚΑ) συμβάντων CANVAS με τη χορηγία του ΚΑΚ. Επιπλέον, μια ανάλυση της τρέχουσας μελέτης CANVAS-R νεφρικών καταληκτικών σημείων, στην οποία συμμετείχε πληθυσμός παρόμοιος με αυτόν της CANVAS, έδειξε αριθμητική ανισορροπία ως προς τα συμβάντα ακρωτηριασμού.

Επιπλέον των πληροφοριών που έλαβε ο EMA, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) για τις μελέτες CANVAS και CANVAS-R, η οποία έχει πρόσβαση σε όλα τα αποτυφλωποιημένα στοιχεία ΚΑ εκβάσεων και ασφάλειας, εισηγήθηκε τη συνέχιση της μελέτης, την ανάληψη δράσης για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω πιθανού κινδύνου και την κατάλληλη ενημέρωση των συμμετεχόντων σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 στις 15 Απριλίου 2016, ενώ ζητήθηκε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη, προκειμένου να αξιολογήσει εάν πρόκειται για ζήτημα κατηγορίας και να εκδώσει σύσταση έως τις 31 Μαρτίου 2017 σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση των σχετικών αδειών κυκλοφορίας και το ενδεχόμενο λήψης προσωρινών μέτρων, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Μια άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) κοινοποιήθηκε στις 2 Μαΐου 2016 προκειμένου να ενημερωθούν οι επαγγελματίες υγείας για το γεγονός ότι διαπιστώθηκε δύο φορές υψηλότερη επίπτωση ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) σε μια κλινική δοκιμή με την καναγλιφλοζίνη. Επιπλέον, επισημάνθηκε η ανάγκη της παροχής συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η ανακοίνωση καλούσε επίσης τους επαγγελματίες υγείας να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν συμβάντα τα οποία προηγούνται του ακρωτηριασμού.

Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί μια επίδραση κατηγορίας, επειδή όλοι οι αναστολείς SGLT2 χαρακτηρίζονται από τον ίδιο μηχανισμό δράσης, επειδή ο πιθανός μηχανισμός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού δεν είναι γνωστός και επειδή δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας ειδικής για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε στις 6 Ιουλίου 2016 την επέκταση της τρέχουσας διαδικασίας προκειμένου να περιλαμβάνει όλα τα εγκεκριμένα προϊόντα της κατηγορίας των αναστολέων SGLT2.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC**

Αφού έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα αυξανόμενα δεδομένα περί ακρωτηριασμού στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου ακρωτηριασμού για την καναγλιφλοζίνη, καθώς και ότι η διαφορά που παρατηρείται με την καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τον ακρωτηριασμό είναι απίθανο να είναι ένα τυχαίο εύρημα. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους.

Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας. Όλα τα φάρμακα της κατηγορίας χαρακτηρίζονται από τον ίδιο τρόπο δράσης και δεν υπάρχει επιβεβαιωμένος υποκείμενος μηχανισμός που να είναι ειδικός για την καναγλιφλοζίνη. Ο μηχανισμός δράσης που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο παραμένει, συνεπώς, ασαφής.

Η PRAC επισήμανε ότι ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού έχει γίνει έως τώρα εμφανής με την καναγλιφλοζίνη, αλλά υπάρχει μια μεγάλης κλίμακας τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (DECLARE) για τη δαπαγλιφλοζίνη και μια ολοκληρωμένη μεγάλης κλίμακας μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για την εμπαγλιφλοζίνη (EMPA-REG) στην οποία τα συμβάντα ακρωτηριασμού δεν καταγράφονταν συστηματικά. Ως εκ τούτου, δεν είναι επί του παρόντος δυνατό να τεκμηριωθεί αν ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού αποτελεί ή όχι επίδραση κατηγορίας. Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, εν όψει των ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προαναφερόμενων προϊόντων παραμένει θετική. Έκρινε, ωστόσο, ότι απαιτούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντων όλων των εγκεκριμένων αναστολέων SGLT2 με την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου, καθώς και πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που να αντικατοπτρίζονται στο ΣΔΚ. Η ολοκλήρωση των μελετών CANVAS και CANVAS-R, καθώς και των μελετών CREDENCE και DECLARE προγραμματίζεται το 2017 και το 2020, αντίστοιχα. Η τελική ανάλυση των εν λόγω μελετών, μετά την αποτυφλοποίηση, θα παράσχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου των αναστολέων SGLT2, ιδιαίτερα όσον αφορά τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου.

### Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τα προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα Α·
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2·
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον ακρωτηριασμό στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν ότι η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου, κυρίως του δακτύλου του ποδιού·
- Η PRAC θεώρησε επίσης ότι ο μηχανισμός δράσης, που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, παραμένει ασαφής·
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι επί του παρόντος δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας·
- Η PRAC επισήμανε ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους για τα εν λόγω συμβάντα·
- Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος μπορεί να αποτελεί μια πιθανή επίδραση κατηγορίας·
- Επειδή δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός ειδικών παραγόντων κινδύνου εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου ακρωτηριασμού που συμβάλλουν δυναμικά στα συμβάντα, η PRAC εισηγήθηκε την παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με την τακτική προληπτική φροντίδα των ποδιών και τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης ως γενικό μέτρο πρόληψης του ακρωτηριασμού·
- Κατά συνέπεια, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι ο κίνδυνος ακρωτηριασμού κάτω άκρου θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα Α, με μια προειδοποίηση που να επισημαίνει στους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η προειδοποίηση για την καναγλιφλοζίνη περιλαμβάνει επίσης την πληροφορία ότι, στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Για την καναγλιφλοζίνη, οι ακρωτηριασμοί κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) έχουν συμπεριληφθεί επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, στις πληροφορίες προϊόντος·

- Η PRAC έκρινε επίσης ότι θα πρέπει να συλλέγονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα συμβάντα ακρωτηριασμού μέσω κατάλληλων εντύπων αναφοράς περιστατικού (CRF) για κλινικές δοκιμές, ερωτηματολογίων παρακολούθησης για περιστατικά μετά την κυκλοφορία, χρήσης κοινού προτιμώμενου όρου (PT) MedDRA για τα συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού και κατάλληλων μετααναλύσεων των δοκιμών μεγάλης κλίμακας που περιλαμβάνουν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων. Όλα τα ΣΔΚ θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ανάλογα μέσω κατάλληλης τροποποίησης ώστε να υποβληθούν το αργότερο έναν μήνα από την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν αναστολέα SGLT2 και τα οποία παρατίθενται στο Παράρτημα Α παραμένει θετική, υπό τον όρο να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος οι εγκριθείσες αλλαγές και να αντικατοπτριστούν στο ΣΔΚ πρόσθετες ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται ότι επιβάλλεται η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των προαναφερθέντων προϊόντων που παρατίθενται στο Παράρτημα Α. Οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο Παράρτημα ΙΙΙ της σύστασης της PRAC.

### **Γνώμη της CHMP**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

### ***Γενικό πόρισμα***

Συνεπώς, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφηκαν παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy.