

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
12,5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta
12,5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
Sárgásfehér, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán mélynyomású „S5” jelzéssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „850” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablett (tabletta hossza: 19,2 mm, szélessége: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
Barnássárga, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán mélynyomású „S5” jelzéssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „1000” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablett (tabletta hossza: 21,1 mm, szélessége: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
Halvány rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán mélynyomású „S12” jelzéssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „850” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablett (tabletta hossza: 19,2 mm, szélessége: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta
Sötét barnáslila, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán mélynyomású „S12” jelzéssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „1000” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablett (tabletta hossza: 21,1 mm, szélessége: 9,7 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Synjardy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek számára javallott a diéta és a testmozgás kiegészítéseként:

- olyan betegek számára, akiknél az önmagában adott metformin maximális tolerálható dóziséval nem érhető el elégséges kontroll,
- a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kombinálva, amikor a metformin és ezen gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő kontrollt,
- olyan betegek számára, akik már kapják külön tabletták formájában az empagliflozin- és a metformin-kombinációs kezelést.

A kombinációkra vonatkozó klinikai eredményeket, és a glykaemiás kontrollra illetve a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatásokat, valamint a vizsgált populációra vonatkozó vizsgálati adatokat lásd a 4.4, 4.5 és az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek ($GFR \geq 90$ ml/perc)

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy tablettá. Az adagot a beteg aktuális terápiája, a hatásosság és a tolerálhatóság alapján kell személyre szabni az empagliflozin javasolt napi 10 mg-os vagy 25 mg-os dózisa segítségével úgy, hogy a metformin javasolt maximális napi dóziséval ne haladják meg.

Olyan betegeknél, akiknél metformin (önmagában vagy a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt adva) alkalmazása mellett a kontroll elégtelen.

Olyan betegek esetében, akiknél a metformin önmagában vagy a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kombinálva nem biztosít megfelelő kontrollt, a Synjardy javasolt kezdő adagja tartalmazzon naponta kétszer 5 mg empagliflozint (napi adag 10 mg), és a már szedett metformin adagjának megfelelő mennyiségű metformint. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják a napi 10 mg empagliflozint, és szorosabb glikémiás kontrollt igényelnek, az adag napi 25 mg-ra emelhető.

Ha a Synjardy-t szulfanilureával és/vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében szükség lehet alacsonyabb szulfanilurea, illetve inzulin dózisok alkalmazására (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Külön empagliflozin és metformin tablettát szedő betegek átállítása

A metformint és az empagliflozint (10 mg vagy 25 mg-os teljes napi dózisban) külön tablettaként szedő betegeket arra a Synjardy hatáserősségre kell átállítani, ami a beteg által szedett napi adagnak megfelelő empagliflozint és metformint tartalmazza, illetve azt a legjobban megközelíti.

A Synjardy az alábbi metformin-hatáserősségekben kapható: 5 mg empagliflozin plusz 850 mg metformin-hidroklorid, 5 mg empagliflozin plusz 1000 mg metformin-hidroklorid, 12,5 mg empagliflozin plusz 850 mg metformin-hidroklorid és 12,5 mg empagliflozin plusz 1000 mg metformin-hidroklorid.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása. A GFR értékét a metformin-tartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a Synjardy megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú

kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

1. táblázat: Adagolás károsodott veseműködésű betegeknél

GFR ml/perc	Metformin	Empagliflozin
60-89	A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	A maximális napi adag 25 mg.
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	Az empagliflozin alkalmazása nem kezdhető meg. Az adagot módosítani kell a 10 mg-os maximális napi adagra, vagy ezt az adagot kell fenntartani.
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	Az empagliflozin nem javasolt.
< 30	A metformin ellenjavallt.	Az empagliflozin nem javasolt.

Májkárosodás

Ez a gyógyszer májkárosodás esetén nem alkalmazható (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

Hatásmechanizmusa miatt az empagliflozin glykaemiás hatásossága károsodott veseműködés esetén csökkent lesz. Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és az idős betegek körében gyakoribb a csökkent veseműködés, ezért a Synjardy-t idős betegek körében elővigyázatossággal kell alkalmazni. A metforminhoz társult laktacidózis megelőzése érdekében szükséges a veseműködés monitorozása, különösen az idős betegek körében (lásd 4.3 és 4.4 pont). 75 éves és idősebb betegek esetén figyelembe kell venni a volumendepléció fokozott kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 85 éves és idősebb betegek empagliflozin-kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, ezért a kezelés megkezdése ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Synjardy biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Synjardy-t naponta kétszer, étkezéssel együtt kell bevenni a metformin gastrointestinalis mellékhatásainak csökkentése érdekében. A betegeknek továbbra is tartaniuk kell a szénhidrátbevitel megfelelő napi elosztásán alapuló diétát. A túlsúlyos betegeknek továbbra is be kell tartaniuk energiaszegény étrendjüket.

Ha egy adag bevétele kimarad, akkor az adagot be kell venni, amint a betegnek eszébe jut, azonban nem szabad két adagot bevenni egyszerre. Ilyen esetben a kimaradt adagot ki kell hagyni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabéteszes ketoacidózis)
- Diabetes prekóma.
- Súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc).
- Olyan akut állapotok, amelyek megváltoztathatják a veseműködést, például: dehydratio, súlyos

- fertőzés, shock.
- Szöveti hypoxiára hajlamosító betegségek (különösen akut betegségek vagy krónikus betegségek rosszabbodása), például: dekompenzált szívelégtelenség vagy légzési elégtelenség, friss myocardialis infarctus, shock.
 - Májkárosodás, akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános figyelmeztetés

A Synjardy nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek körében.

Diabeteses ketoacidosis

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-inhibitorokkal, köztük empagliflozinnal kezelt betegeknél diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteiről számoltak be, köztük életveszélyes esetekről. A forgalomba hozatalt követően jelentett számos esetben atípusos formában, csak mérsékelten emelkedett, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti vércukorszintek mellett jelentkezett a kórállapot. Nem ismert, hogy az empagliflozin magasabb adagjai mellett nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a DKA.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát olyan nem specifikus események fellépése esetén is mérlegelni kell, mint a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, rendkívüli szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradékonyság vagy aluszékonyság. Amennyiben ezek a tünetek fellépnek, a betegeknél azonnal vizsgálni kell a ketoacidosist a vércukorszinttől függetlenül.

Az empagliflozinnal végzett kezelést azonnal le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél DKA feltételezhető vagy DKA-t diagnosztizáltak.

Azoknál a betegeknél, akiket nagyobb sebészeti beavatkozás vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizálnak, meg kell szakítani a kezelést. Az empagliflozin-kezelést mindkét esetben azután lehet újratekinteni, miután a beteg állapota stabilizálódott.

Az empagliflozin alkalmazásának megkezdése előtt figyelembe kell venni a beteg kórelőzményében szereplő olyan egyéb tényezőket is, amelyek ketoacidosisra hajlamosíthatnak.

A DKA magasabb kockázatának kitett betegek közé tartoznak a csekély béta-sejt rezervfunkcióval rendelkező betegek (például alacsony C-peptid-szinttel rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek vagy felnőttek latens autoimmun diabeteze (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) esetén, illetve olyan betegek, akiknek a kórelőzményében pancreatitis szerepel), a csökkent táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezető betegségekben szenvedő betegek, azok a betegek, akiknél csökkentik az inzulin dózist, illetve akiknek akut betegség, műtét vagy alkohol abusus miatt fokozott az inzulinigényük. Ezeknél a betegeknél óvatosan alkalmazandók az SGLT2-inhibitorok.

Azoknál a betegeknél, akiknél az SGLT2-inhibitor kezelés alatt korábban DKA alakult ki, nem javasolt az SGLT2-inhibitorral végzett kezelés újraindítása, kivéve, ha azonosítottak és kiküszöböltek valamilyen egyéb, egyértelmű kiváltó tényezőt.

Az empagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, ezért az empagliflozin 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére nem alkalmazható. A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adatok arra utalnak, hogy 1-es típusú diabetesben szenvedők SGLT2-inhibitorokkal végzett kezelésekor a DKA előfordulása gyakori.

Laktátacidózis

A laktátacidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktátacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAIDs) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktátacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidotikus diszpnœ, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktátacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Veseműködés

A GFR értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Szívműködés

A szívelégtelenségben szenvedő betegek körében nagyobb a hypoxia és a veseelégtelenség kockázata. Stabil krónikus szívelégtelenség esetén a Synjardy alkalmazható a szív- és a vesefunkció rendszeres monitorozása mellett. Akut és instabil szívelégtelenségben a Synjardy alkalmazása ellenjavallt a metformin összetevő miatt. (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

Az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során májkárosodás eseteiről számoltak be. A májkárosodás és az empagliflozin közötti ok-okozati kapcsolatot nem állapították meg.

Sebészeti beavatkozások

A metformin adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

A volumendeplició kockázata

Az SGLT2-inhibitorok hatásmechanizmusa alapján a terápiás glycosuriát kísérő ozmotikus diuresis mérsékelt vérnyomáscsökkenéshez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezért elővigyázatossággal szükséges eljárni az olyan betegeknél, akiknél egy empagliflozin okozta vérnyomásesés kockázatot jelenthet, például ismert cardiovascularis betegségben szenvedő vagy vérnyomáscsökkentőt szedő betegek esetében, akiknek az anamnesisében hypotensio fordult elő, illetve a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél.

Esetleges folyadékvesztéssel járó állapotok (pl. gastrointestinalis betegség) esetén javasolt a Synjardy-kezelésben részesülő beteg hidratáltsági állapotának (pl. fizikális vizsgálattal, vérnyomásméréssel és laboratóriumi vizsgálatokkal, köztük a hematokrit-érték meghatározásával) és

elektrolit egyensúlyának gondos monitorozása. A folyadékvesztés korrigálásáig megfontolandó a Synjardy-kezelés átmeneti megszakítása.

Húgyúti fertőzések

18–24 hetes placebo kontrollos, kettős vak vizsgálatokban a nemkívánatos eseményként jelentett húgyúti fertőzések összesített gyakorisága nagyobb volt a metforminnal kiegészített 10 mg empagliflozin-kezelés esetén, mint metformin és placebo, valamint 25 mg empagliflozin- és metformin-kezelés esetén (lásd 4.8 pont). A szövődményes húgyúti fertőzések (köztük súlyos húgyúti fertőzések, pyelonephritis vagy urosepsis) hasonló gyakorisággal fordultak elő az empagliflozin-kezelés, illetve placebo alkalmazása esetén. Szövődményes húgyúti fertőzések jelentkezése esetén azonban megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése.

Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-inhibitorral végzett, folyamatban lévő hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi amputációval (főként nagylábujj) járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Mint minden cukorbetegnél, fontos a beteg tájékoztatása a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásról.

Emelkedett hematokrit-érték

Az empagliflozin-kezelés alatt a hematokrit-érték emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Idősek

Az empagliflozin a vizelettel történő glükózkiválasztásra gyakorolt hatását ozmotikus diuresis kíséri, ami befolyásolhatja a hidráltási állapotot. A 75 éves és idősebb betegek esetében fokozott lehet a volumendepléció kockázata. Emiatt a volumendeplécióra hajlamosító gyógyszerek (pl. diuretikumok, ACE-gátlók) egyidejű alkalmazása esetén különös figyelmet kell fordítani az idősek folyadékbevitelére. A 85 éves és idősebb betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. A kezelés megkezdése ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd a 4.2 pont).

Szívelégtelenség

A New York Heart Association (NYHA) I-II. stádiumában korlátozottak a tapasztalatok, a NYHA III-IV. stádiumában pedig nincsenek klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok. Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a vizsgálat megkezdésekor a betegek 10,1%-ánál számoltak be szívelégtelenségről. Ebben a betegcsoportban a cardiovascularis halálozás csökkenésének mértéke megegyezett a teljes vizsgálati populációban megfigyelhető csökkenés mértékével.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A Synjardy hatásmechanizmusa miatt a készítményt szedő betegek vizelete pozitív vizsgálati eredményt ad a glükózra nézve.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egészséges egyének körében többszöri adag empagliflozin és metformin együttes alkalmazása nem változtatja meg jelentősen az empagliflozin, illetve a metformin farmakokinetikáját.

A Synjardy-val interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az alábbiakban az egyes hatóanyagokkal külön-külön végzett vizsgálatokból származó rendelkezésre álló adatok szerepelnek.

Empagliflozin

Farmakodinámiás interakciók

Diuretikumok

A Synjardy empagliflozint tartalmaz, amely fokozhatja a tiazid diuretikumok és a kacsdiuretikumok diuretikus hatását, ezáltal növelheti a dehidratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és inzulin-szekretagóg szerek

Az inzulin és inzulin-szekretagóg szerek, például a szulfanilureák fokozhatják a hypoglykaemia kockázatát. Ezért, ha empagliflozinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb inzulin vagy inzulin-szekretagóg dózisok alkalmazására lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai interakciók

Más gyógyszerek hatása az empagliflozinra

In vitro adatok alapján az empagliflozin emberben elsődlegesen glükuronidációval metabolizálódik az UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 és UGT2B7 uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferáz enzimek által. Az empagliflozin szubsztrátja a humán OAT3, OATP1B1 és OATP1B3 uptake transzportereknek, de nem szubsztrátja az OAT1-nek és az OCT2-nek. Az empagliflozin szubsztrátja a P-glikoproteinnek (P-gp) és az emlőrák rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein - BCRP).

Az empagliflozin és – az UGT enzimeket és az OAT3 fehérjét gátló – probenecid egyidejű alkalmazása során az empagliflozin maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 26%-kal, a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) pedig 53%-kal növekedett. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az UGT indukció empagliflozinra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az UGT enzimek ismert induktoraival történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, mert az a gyógyszer hatásosságának csökkenését okozhatja.

Egy gemfibrozillal – az OAT3 és az OATP1B1/1B3 transzporterek *in vitro* inhibitorával – végzett interakciós vizsgálatban kimutatták, hogy az empagliflozin C_{max} értéke 15%-kal, az AUC érték pedig 59%-kal emelkedett az egyidejű alkalmazást követően. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az OATP1B1/1B3 transzporterek rifampicin egyidejű alkalmazása által előidézett gátlása az empagliflozin C_{max} -értékének 75%-os, az AUC-értéknek pedig 35%-os emelkedését eredményezte. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az empagliflozin-expozíció hasonló volt a P-gp inhibitor verapamil egyidejű alkalmazása mellett, valamint anélkül is, ami arra utal, hogy a P-gp gátlása nem gyakorol semmilyen klinikailag jelentős hatást az empagliflozinra.

Interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin farmakokinetikáját nem befolyásolja a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a warfarin, a verapamil, a ramipril, a szimvasztatin, a toraszemid és a hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása.

Az empagliflozin hatásai más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gátolja, nem inaktíválja, illetve nem indukálja a CYP450 izoenzimeket. Az empagliflozin nem gátolja az UGT1A1, az UGT1A3, az UGT1A8, az UGT1A9, illetve az UGT2B7 enzimeket. Ezért a CYP450 és az UGT fő izoformáit érintő gyógyszerinterakciók előfordulása empagliflozin és ezen enzimek szubsztrátjainak egyidejű alkalmazásakor nem valószínű.

Az empagliflozin terápiás dózisban nem gátolja a P-gp-t. *In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy az empagliflozin kölcsönhatásba lép a P-gp szubsztrát gyógyszerekkel. A P-gp szubsztrát digoxin és empagliflozin egyidejű alkalmazása során a digoxin AUC értéke 6%-kal, C_{max} értéke pedig 14%-kal nőtt. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az empagliflozin klinikailag jelentős plazmakoncentrációban *in vitro* nem gátolja a humán felvételi transzportereket, például az OAT3, az OATP1B1 és az OATP1B3 fehérjéket, ennek alapján e felvételi transzporterek szubsztrátjaival való gyógyszerinterakció nem valószínű.

Egészséges önkéntesek körében végzett interakciós vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gyakorol klinikailag releváns hatást a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a szimvasztatin, a warfarin, a ramipiril, a digoxin, a diuretikumok és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára.

Metformin

Együttadása nem javasolt

Alkohol

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktátacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

Kationos gyógyszerek

A renális tubuláris szekréciónal kiválasztódó kationos vegyületek (pl. a cimetidin) interakcióba léphetnek a metforminnal, mivel kompetíció alakul ki a közös vesetubulus transzportrendszeréért.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult, lásd 4.2 és 4.4 pont.

Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktátacidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

A glükokortikoidok (szisztémás vagy lokális alkalmazás mellett), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinszik hyperglükemiás aktivitással rendelkeznek. A beteget tájékoztatni kell erről és gyakoribb vércukorszint-ellenőrzésre van szükség, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés elkezdésekor. Amennyiben szükséges, az antihyperglükemiás készítmény adagját az ezen gyógyszerekkel folytatott terápia alatt, illetve annak abbahagyásakor módosítani kell.

Inzulin és inzulin-szekretagóg szerek

Az inzulin és inzulin-szekretagóg szerek, például a szulfanilureák fokozhatják a hypoglykaemia kockázatát. Ezért, ha metforminnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb inzulin vagy inzulin-szekretagóg dózisok alkalmazására lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A gyógyszer, illetve az empagliflozin terhes nőknél való alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek azt igazolták, hogy az empagliflozin nagyon kis mennyiségben átjut a placentán a gesztáció késői szakaszában, a korai embrionális fejlődés tekintetében azonban nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat. Állatkísérletek azonban a posztnatális fejlődésre gyakorolt káros hatásokat igazoltak. Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a terhes nők körében alkalmazott metformin nem jár a veleszületett malformációk fokozott kockázatával. Az empagliflozin és metformin kombinációjával vagy önmagában alkalmazott metforminnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást csak a metformin nagyobb dózisai esetén igazoltak (lásd 5.3 pont).

Ha a beteg terhességet tervez, illetve a terhesség során javasolt, hogy a diabéteszt ne ezzel a gyógyszerrel kezeljék, hanem inzulinnal tartsák a vércukorszintet a normál szinthez a lehető legközelebb, mert így csökkenthető a kóros vércukorszintek okozta magzati károsodás kockázata.

Szoptatás

A metformin kiválasztódik a humán anyatejbe. A hatás ezidáig nem volt kimutatható a kezelt anya anyatejével táplált újszülött gyermekén, illetve csecsemőjén. Nem ismert, hogy az empagliflozin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert adatok az empagliflozin és a metformin anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az anyatejvel táplált csecsemére nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A gyógyszer alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A humán termékenységre kifejtett hatásokat illetően nem végeztek vizsgálatokat a gyógyszer, illetve az empagliflozin esetében. Az állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében az empagliflozinra, illetve a metforminra vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Synjardy kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tegyenek óvintézkedéseket a gépjárművezetés és a gépek kezelése során jelentkező hypoglykaemia elkerülése érdekében, különösen akkor, ha a Synjardy-t szulfanilureával és/vagy inzulinnal együtt alkalmazzák.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A metformin-kezelés kiegészítéseként adott empagliflozin biztonságosságának értékelése céljából végzett klinikai vizsgálatokba összesen 12245, 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteget vontak be, akik közül 8199 beteg részesült empagliflozin-kezelésben, amelyet önmagában adott metformin vagy szulfanilurea, pioglitazon vagy inzulín mellett alkalmazott metformin kiegészítéseként adtak.

A 18–24 hetes expozícióval végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatokba 3456 beteget vontak be, akik közül 1271 részesült metformin- és 10 mg empagliflozin-, és 1259 részesült metformin- és 25 mg empagliflozin-kezelésben. A klinikai vizsgálatok során a leggyakrabban hypoglykaemiáról számoltak be inzulinnal és/vagy szulfanilureával való kombináció mellett, illetve húgyúti és genitális fertőzések, valamint fokozott vizeletürítés is előfordultak (lásd a kiválasztott mellékhatások leírásánál). A metformin mellett alkalmazott empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során nem mutattak ki az egyes komponensekre jellemző mellékhatásokon kívül további mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatok során jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>		Vaginalis moniliasis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések ^{1,2} Húgyúti fertőzés ^{1,2}			
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hypoglykaemia (szulfanilureával, vagy inzulinnal történő egyidejű alkalmazáskor) ¹	Szomjúság ²		Diabetes es ketoacidosis ^{a,b}	Laktátacidózis ³ B12-vitaminhiány ^{3,4}
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		Ízérzészavar ³			
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			Volumendepléció ^{1,2}		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gastrointestinalis tünetek ^{3,5}				
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>					A májfunkciós tesztek eltérései ³ Hepatitis ³
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Pruritus (generalizált) ^{2,3}			Erythema ³ Urticaria ³
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Fokozott vizeletürítés ^{1,2}	Dysuria ²		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		A lipidek emelkedett szérumszintje ^{2,c}	A vér emelkedett kreatininszintje/ csökkent glomerularis filtrációs ráta ¹ A hematokritszint emelkedése ^{2,d}		

¹ A további információkat lásd az alábbi alpontokban

² Az empagliflozin monoterápia azonosított mellékhatásai

³ A metformin monoterápia azonosított mellékhatásai

⁴ A metforminnal végzett hosszú távú kezelés során a B12-vitamin felszívódása csökkent, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B12-vitamin hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) okozhat.

⁵ Gastrointestinalis tünetek, például hányinger, hányás, diarrhoea, hasfájás és étvágytalanság jelentkeznek leggyakrabban a kezelés kezdetekor, és a legtöbb esetben spontán megoldódnak.

^a a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származik

^b lásd 4.4 pont

^c Az összkoleszterinszint átlagos százalékos emelkedése a kiindulási értékhez képest az empagliflozin 10 mg, 25 mg és placebo esetén sorrendben 5,0%; 5,2%, valamint 3,7% volt; a HDL-koleszterin emelkedése sorrendben 4,6%, 2,7% és -0,5% volt, az LDL-koleszterin emelkedése pedig 9,1%, 8,7%, valamint 7,8% volt. A trigliceridek szintje 5,4%; 10,8%, illetve 12,1%-kal emelkedett.

^d A hematokrit-érték kiinduláshoz képest mutatott átlagos változása 3,6%, illetve 4,0% volt 10 mg, illetve 25 mg empagliflozin dózis mellett a placebóval (0%) összehasonlítva. Az EMPA-REG Outcome vizsgálatban a hematokrit-értékek a kezelés befejezése utáni 30 napos követési periódust követően visszatértek a kiindulási szint közelébe.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

A hypoglykaemia gyakorisága az egyes vizsgálatokban a háttérkezeléstől függött, éshasonló volt a metformin mellett alkalmazott empagliflozin, illetve placebo csoportokban, linagliptinnel és metforminnal kombinálva a standard kezelés kiegészítéseként, valamint empagliflozin és metformin kombinációt kapó, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél az önálló összetevőkként adott empagliflozinhoz és metforminhoz képest. Nagyobb gyakoriságot észleltek, amikor az empagliflozint metformin és egy szulfanilurea mellé adták (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), valamint amikor inzulin és metformin mellé adták (empagliflozin 10 mg: 31,3%, empagliflozin 25 mg: 36,2%, placebo 34,7%).

Súlyos hypoglykaemia (beavatkozást igénylő események)

A súlyos hypoglykaemia eseményeinek teljes gyakorisága alacsony (< 1%) és hasonló volt a metformin mellé empagliflozint, illetve placebót alkalmazó csoportokban, valamint empagliflozin és metformin kombinációt kapó, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknél az önálló összetevőkként és a standard kezelés kiegészítéseként adott empagliflozinhoz és metforminhoz képest. A súlyos hypoglykaemiás események a metformin és inzulin mellett alkalmazott 10 mg és 25 mg empagliflozin, valamint placebo csoportokban a betegek 0,5; 0, illetve 0,5%-ánál fordultak elő. A metformin- és egy szulfanilurea-kezelésben, illetve linagliptinnel és metforminnal együtt adott kombinációs kezelésben részesülő betegek körében nem fordult elő súlyos hypoglykaemiás esemény.

Húgyúti fertőzés

A nemkívánatos eseményként jelentett húgyúti fertőzések összesített gyakorisága nagyobb volt a metforminnal és a 10 mg empagliflozinnal kezelt csoportban (8,8%), mint 25 mg empagliflozin (6,6%), illetve a placebo csoportban (7,8%). A placebo-csoporthoz hasonlóan az empagliflozin-csoportban is gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő húgyúti fertőzések szerepeltek. A húgyúti fertőzések intenzitása (enyhe, közép súlyos, súlyos) hasonló volt a placebóval kezelt betegek esetében. A húgyúti fertőzéses esetek gyakrabban fordultak elő nők körében a 10 mg empagliflozin-kezelés esetén a placebohoz képest, azonban 25 mg empagliflozin-kezelés esetén ez a különbség nem mutatkozott. A húgyúti fertőzések gyakorisága férfiak körében alacsony és egyenletes megoszlású volt a kezelési csoportok között.

Vaginalis moniliiasis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések

Vaginalis moniliiasisról, vulvovaginitisről, balanitisről és egyéb genitális fertőzésekről gyakrabban számoltak be a metformin mellett empagliflozinnal kezelt betegek esetében (10 mg empagliflozin: 4,0%, 25 mg empagliflozin: 3,9%) mint a placebo-csoportban (1,3%), és nők körében gyakoribbak voltak az empagliflozin csoportban, mint a placebo-csoportban. A gyakoriságban mutatkozó különbség férfiak esetében kevésbé volt kifejezett. A genitális fertőzések enyhe–közepes súlyosságúak voltak, súlyos fertőzés nem fordult elő.

Fokozott vizeletürítés

A hatásmechanizmus alapján várható fokozott vizeletürítést (például az alábbi, előre meghatározott kifejezések alatt jelentett eseményeket: pollakiuria, polyuria és nocturia) nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a metformin-kezelés mellett 10 mg empagliflozinnal (3,0%), 25 mg empagliflozinnal (2,9%) kezelt betegeknél, mint metformin és placebo alkalmazása mellett (1,4%). A fokozott vizeletürítés többnyire enyhe vagy közepes intenzitású volt. A nocturia jelentési gyakorisága hasonló volt a placebo és az empagliflozin mellett (< 1%).

Volumendeplécio

A volumendeplécio összesített gyakorisága (amely tartalmazza az alábbi, előre meghatározott

kifejezések alatt jelentett eseményeket: csökkent vérnyomás [ambulánsan mérve], csökkent szisztolés vérnyomás, dehydratio, hypotensio, hypovolaemia, orthostaticus hypotensio és syncope) alacsony volt a metformin mellett empagliflozinnal (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,3%) és a placeboval (0,1%) kezelt betegeknel. Az empagliflozinnak a vizelettel történő glükózkiválasztásra gyakorolt hatását ozmotikus diuresis kíséri, ami 75 éves és idősebb betegekben befolyásolhatja a hidráltsági állapotot. 75 éves és idősebb betegek körében volumendeplicióról egyetlen esetben számoltak be egy olyan beteg esetében, aki metformin-kezelés mellé kapott 25 mg empagliflozint.

A vér emelkedett kreatininszintje/csökkent glomerularis filtrációs ráta

Azoknak a betegeknek az összesített gyakorisága, akiknél emelkedett volt a kreatininszint a vérben, és csökkent volt a glomerularis filtrációs ráta, hasonló volt a metformin mellé kiegészítésként adott empagliflozin és a placebo alkalmazása mellett (a vér emelkedett kreatininszintje: 10 mg empagliflozin 0,5%, 25 mg empagliflozin 0,1%, placebo: 0,4%; csökkent glomerularis filtrációs ráta: 10 mg empagliflozin 0,1%, 25 mg empagliflozin 0%, placebo: 0,2%).

A metformin-terápia mellett, kiegészítő kezelésként alkalmazott empagliflozinnal kezelt betegeknel a kreatininszintben tapasztalt kezdeti emelkedés és a glomerularis filtrációs rátában tapasztalt kezdeti csökkenés általában átmenetinek bizonyult a folyamatos kezelés mellett, illetve a kezelés leállítását követően reverzibilis volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Empagliflozin

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az empagliflozin 800 mg-ig terjedő (a maximális napi adag 32-szeresének megfelelő) egyszeri adagjainak egészséges önkénteseknél történt alkalmazása, valamint az empagliflozin 100 mg-ig terjedő (a maximális napi adag 4-szeresének megfelelő) napi többszöri adagjainak 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegeknel történt alkalmazása során toxicitás nem volt kimutatható. Az empagliflozin fokozza a glükóz kiválasztódását a vizeletbe, ami a vizeletmennyiség fokozódásához vezet. A vizeletmennyiség megfigyelt növekedése nem volt dózisfüggő, és klinikailag nem jelentős. 800 mg-t meghaladó dózisokkal nincsenek humán tapasztalatok.

Metformin

Hypoglykaemia még a metformin 85 g-os adagjainak alkalmazása során sem volt megfigyelhető, míg a laktacidózis ilyen körülmények között már kialakult. A metformin jelentős túlادagolása, illetve egyidejűleg fennálló kockázati tényezők laktacidózishoz vezethetnek. A laktacidózis sürgősségi állapot, és kórházban kezelendő.

Kezelés

Túlادagolás esetén gondoskodni kell a beteg klinikai állapotának megfelelő kezelés megkezdéséről. A laktát és a metformin eltávolításának leghatásosabb módja a haemodialysis. Az empagliflozin haemodialysissel történő eltávolíthatóságát nem vizsgálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére használt gyógyszerek, orális vércukorszint csökkentő készítmények kombinációi, ATC kód: A10BD20

Hatásmechanizmus

A Synjardy 2-es típusú diabetesben a glikémiás kontrollt két egymás kiegészítő mechanizmussal javító antihyperglykémias gyógyszer kombinációja: az egyik az empagliflozin, amely a nátrium-glükóz kontranszporter 2 (SGLT2) inhibitora, a másik a biguanid osztályba tartozó metformin-hidroklorid.

Empagliflozin

Az empagliflozin az SGLT2 reverzibilis, igen potens (IC_{50} 1,3 nmol) és szelektív kompetitív inhibitora. Az empagliflozin nem gátolja a perifériás szövetekbe irányuló glükóztranszport szempontjából fontos egyéb glükóztranszportereket, és 5000-szer szelektívebb az SGLT2-vel szemben, mint a bélben történő glükózfelszívódásért felelős legfontosabb transzporterrel, az SGLT1-gyel szemben. Az SGLT2 nagymértékben expresszálódik a vesében, míg más szövetekben nagyon gyengén vagy egyáltalán nem expresszálódik. Főként ez a transzporter felelős a glükóz glomeruláris filtrátumból a keringésbe történő reabszorpciójáért. 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetében nagyobb mennyiségű glükóz filtrálódik és reabszorbeálódik.

Az empagliflozin a renalis glükóz reabszorpció csökkentésével javítja a glykaemiás kontrollt a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél. A vesék által ezzel a glycuresis-mechanizmussal kiválasztott glükóz mennyisége a vércukorszinttől és a GFR-től függ. A 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetén az SGLT2 gátlása a glükózfelesleg vizelettel történő kiválasztását eredményezi. Emellett az empagliflozin fokozza a nátrium kiválasztását, ami ozmotikus diuresist és intravascularis volumencsökkenést eredményez.

2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a vizelettel történő glükózkiválasztás azonnal megnő az empagliflozin első adagja után, és a 24 órás adagolási intervallum során folyamatos marad. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a 4 hetes kezelési időszak végéig fennmaradt, és mértéke átlagosan körülbelül 78 g/nap volt 25 mg empagliflozin esetén. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a plazma glükózsintjének azonnali csökkenését eredményezte a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

Az empagliflozin az éhomi és a postprandialis plazma glükózsintet egyaránt csökkenti. Az empagliflozin hatásmechanizmusa független a béta-sejt-funkciótól és az inzulinúttól, ami hozzájárul a hypoglykaemia kockázatának csökkentéséhez. A béta-sejt funkció helyettesítő markereinek, például a Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) markernek a javulását észlelték. Ezenkívül a vizelettel történő glükózkiválasztás beindítja a kalóriaégetést, ami a testzsír és a testtömeg csökkenésével jár. Az empagliflozin alkalmazása mellett megfigyelt glycosuriát enyhe diuresis kíséri, ami hozzájárulhat a vérnyomás tartós, mérsékelt csökkenéséhez. Az empagliflozin szedése során megfigyelt glucosuria, natriuresis és ozmotikus diuresis hozzájárulhatnak a cardiovascularis kimenetel javulásához.

Metformin

A metformin egy antihyperglykémias hatással rendelkező biguanid, amely mind a bazális, mind a posztprandiális plazma glükózsintet csökkenti. Nem stimulálja az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin 3 hatásmechanizmussal rendelkezik:

- csökkenti a máj glükóztermelését a glükoneogenezis és a glükogenolízis gátlásával,
- az izmokban az inzulinérzékenység fokozásával elősegíti a perifériás glükózfelvételt és felhasználást,
- valamint csökkenti a glükóz bélből történő felszívódását.

A metformin stimulálja az intracelluláris glikogénszintézist a glikogén-szintáz enzimen keresztül. A metformin az ezidáig ismert összes típusú membrán glükóztranszporter (GLUT) transzportkapacitását fokozza.

Emberben a glükózanyagcserére gyakorolt hatásától függetlenül a metformin a lipidmetabolizmust is kedvezően befolyásolja. A terápiás dózisokra vonatkozóan kontrollós, középtávú, illetve hosszú távú klinikai vizsgálatok keretében mutatták ki: a metformin csökkenti az összekoleszterin, az LDL-koleszterin és a triglicerid szintet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Mind a glykaemiás kontroll javítása, mind a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése szerves részét képezi a 2-es típusú diabetes kezelésének.

A glykaemiás hatásosságot és a cardiovascularis kimenetelt 9, kettős-vak, placebo- vagy aktív-kontrollós, legalább 24 hetes klinikai vizsgálat keretében összesen 10 366, 2-es típusú diabetesben szenvedő, olyan betegeknek értékelték, akik közül 2950-en kaptak metformin-kezelés mellé 10 mg empagliflozint, és 3701-en 25 mg empagliflozint. Közülük 266 vagy 264 beteg kapott 10, illetve 25 mg empagliflozint a metformin plusz inzulin-kezelés mellé.

Az empagliflozinnal végzett kezelés, metformin kombinációban, egyéb antidiabetikus készítménnyel (pioglitazonnal, szulfanilureával, DPP-4 inhibitorral és inzulinnal) vagy anélkül a HbA1c-szint, az éhomi plazma glükózszint, a testsúly, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős javulásához vezetett. 25 mg empagliflozin alkalmazásával a betegek nagyobb hányada érte el a 7% alatti HbA1c célértéket, és kevesebb beteg szorult glykaemiás sürgősségi kezelésre a 10 mg empagliflozin és a placebo mellett megfigyeltékhez képest. 75 éves és idősebb betegek körében az empagliflozin-kezelés alatt a HbA1c-szint számszerűleg kisebb mértékű csökkenését figyelték meg. Minél magasabb volt a kiindulási HbA1c, annál nagyobb mértékben csökkent a HbA1c. Emellett az empagliflozin a standard kezelés kiegészítéseként alkalmazva csökkentette a cardiovascularis mortalitást a 2-es típusú diabetesben és cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek.

Metformin, szulfanilurea és pioglitazon mellé kiegészítésként adott empagliflozin

A metformin mellé, metformin-szulfanilurea kombináció mellé vagy metforminnal együtt adott pioglitazon mellé kiegészítő kezelésként adott empagliflozin a HbA1c-szint és a testtömeg statisztikailag jelentős ($p < 0,0001$) csökkenését okozta a placebohoz képest (3. táblázat). Ezen kívül a placebohoz képest klinikai szempontból jelentősen csökkentette az éhomi plazma glükóz szintet, valamint a szisztolés és a diasztolés vérnyomást is.

E vizsgálatok kettős-vak, placebo-kontrollós meghosszabbításában a HbA1c értékben, a testtömegben és a vérnyomásban bekövetkezett csökkenés a 76. hétig fennmaradt.

3. táblázat: A 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálatok hatásossági eredményei

Kiegészítésként metformin-kezelés mellé^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Kiindulási érték (átlag)	7,90	7,94	7,86
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Testtömeg (kg)			
Kiindulási érték (átlag)	79,73	81,59	82,21
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)²			
Kiindulási érték (átlag)	128,6	129,6	130,0
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Különbség placebohoz képest ¹ (95%-os CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Kiegészítésként metforminból és egy szulfanilureából álló terápia mellé^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Kiindulási érték (átlag)	8,15	8,07	8,10
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Testtömeg (kg)			
Kiindulási érték (átlag)	76,23	77,08	77,50
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216

Szisztolés vérnyomás (Hgmm)²			
Kiindulási érték (átlag)	128,8	128,7	129,3
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Különbség placebohoz képest ¹ (95%-os CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Kiegészítésként pioglitazon + metformin-kezelés mellé^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Kiindulási érték (átlag)	8,15	8,07	8,10
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Testtömeg (kg)			
Kiindulási érték (átlag)	79,45	79,44	80,98
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	0,40	-1,74	-1,59
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)^{2,3}			
Kiindulási érték (átlag)	125,5	126,3	126,3
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	0,8	-3,5	-3,3
Különbség placebohoz képest ¹ (95%-os CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

^a A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

^b Az egyeidejű metformin-kezelésben részesülő betegek csoportjának alsoportri elemzése (teljes elemzési halmaz, utolsó mért érték felhasználása)

¹ A kiindulási értékkel korrigált átlag

² A szekvenciális megerősítő próbák során a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

³ Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív sürgősségi kezelés miatti kizárás után

*p-érték < 0,0001

**p-érték < 0,01

Empagliflozin metforminnal kombinációban, gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknel

Végeztek egy faktoriális elrendezésű, 24 hetes időtartamú vizsgálatot a empagliflozin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére gyógyszeres kezelésben korábban nem részesült betegeknel. A metforminnal kombinációban adott empagliflozin-kezelés (5 mg és 500 mg; 5 mg és 1000 mg; 12,5 mg és 500 mg, valamint 12,5 mg és 1000 mg naponta kétszer adva) a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns mértékű javulását eredményezte (4. táblázat), valamint az éhomi vércukorszint (a külön összetevőkként történő alkalmazáshoz képest) és a testtömeg (metforminhoz képest) nagyobb mértékű csökkenését idézte elő.

4. táblázat: A metformin és empagliflozin kombinációját az önállóan adott készítményekkel összehasonlító vizsgálat hatásossági eredményei 24 hét elteltével^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Met nélkül	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Met nélkül	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Kiindulási érték (átlag)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Empagliflozinnal történő összehasonlítás (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Metforminnal történő összehasonlítás (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ a kiindulási értékre korrigált átlag

^a Az elemzéseket a teljes elemzési csoporton (full analysis set, FAS) végezték, a megfigyelt esetek (observed cases, OC) módszerét alkalmazva

^b Metforminnal együtt történő alkalmazás esetén két, egyenlő részre elosztott napi adagban adva

^c Két, egyenlő részre elosztott napi adagban adva

*p≤0,0062 a HbA1c tekintetében

Empagliflozin a metforminnal és linagliptinnel nem megfelelően beállított betegeknel

Metformin és 5 mg linagliptin mellett nem megfelelően beállított betegeknel a 10 mg vagy 25 mg empagliflozinnal végzett kezelés a HbA1c-érték és a testtömeg egyaránt statisztikailag szignifikáns (p < 0,0001) csökkenését idézte elő a placebohoz képest (5. táblázat). Ezen kívül az éhomi plazma glükózszint, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás klinikailag számottevő csökkenését eredményezte a placebohoz képest.

5. táblázat: Metforminnal és 5 mg linagliptinnel nem megfelelően beállított betegek bevonásával végzett, 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat hatásossági eredményei

Metformin és 5 mg linagliptin mellé kiegészítésként adva			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Kiindulási érték (átlag)	7,96	7,97	7,97
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	0,14	-0,65	-0,56
Különbség a placebohoz képest (95% CI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek között²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Testtömeg (kg)³			
Kiindulási érték (átlag)	82,3	88,4	84,4
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Különbség a placebohoz képest (95% CI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)⁴			
Kiindulási érték (átlag)	130,1	130,4	131,0
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Különbség a placebohoz képest (95% CI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ A kiindulási értékre korrigált átlag

² A statisztikai szignifikancia értékelésére nem került sor; a másodlagos végpontok esetén nem része a szekvenciális elemzési eljárásnak

³ A teljes elemzési csoporton (megfigyelt esetek) végzett MMRM modellben szerepelt a kiindulási HbA1c-érték, a kiindulási eGFR (MDRD), a földrajzi régió, a vizit, a kezelés és a kezelés-vizit kölcsönhatás. A tömeg esetében a kiindulási érték lett bevonva.

⁴ Az MMRM modellben lineáris kovariánsként a kiindulási szisztolés vérnyomás és a kiindulási HbA1c-érték, fix hatásként pedig az eGFR, a földrajzi régió, a kezelés, a vizit és a kezelés-vizit kölcsönhatás szerepelt.

⁵ A placebo-csoportba randomizált betegek placebót kaptak 5 mg linagliptinnel együtt, metformin háttérkezelés mellett

⁶ Az empagliflozin 10 mg vagy 25 mg csoportokba randomizált betegek 10 mg vagy 25 mg empagliflozint és 5 mg linagliptint kaptak metformin háttérkezelés mellett

* p-érték <0,0001

A betegek előre meghatározott, 8,5%-os vagy e feletti kiindulási HbA1c-értékkel rendelkező alcsoportjában 24 hét elteltével -1,3% volt a HbA1c kiindulási értékéhez képest bekövetkezett csökkenés 10 mg, illetve 25 mg empagliflozin mellett (p < 0,0001) placebohoz képest.

A metformin mellé kiegészítésként adott empagliflozinra vonatkozó 24 hónapos adatok glimepiriddel összehasonlítva

A 25 mg empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát glimepiridével (legfeljebb napi 4 mg) összehasonlító vizsgálat során, amelybe olyan betegeket vontak be, akiknél az önmagában alkalmazott metformin mellett nem volt kielégítő a glykaemiás kontroll, a naponta alkalmazott empagliflozin-

kezelés a glimepiridhez képest nagyobb mértékben csökkentette a HbA1c szintet (6. táblázat), valamint az éhomi plazma glükózsint klinikailag jelentős csökkenését eredményezte. A naponta adagolt empagliflozin statisztikailag jelentős mértékben csökkentette a testtömeget, a szisztolés és diasztolés vérnyomást, valamint statisztikailag szignifikáns mértékben kisebb volt a hypoglykaemiás eseményeket tapasztaló betegek aránya a glimepirid csoportban tapasztalhatóhoz képest (2,5% az empagliflozin, 24,2% a glimepirid esetén, $p < 0,0001$).

6. táblázat: A metformin mellé adott empagliflozin és glimepirid hatásosságát összehasonlító aktív-kontrollos vizsgálat eredményei a 104. héten^a

	25 mg empagliflozin	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Kiindulási érték (átlag)	7,92	7,92
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,66	-0,55
Különbség a glimepiridhez képest ¹ (97,5%-os CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között²	33,6	30,9
N	765	780
Testtömeg (kg)		
Kiindulási érték (átlag)	82,52	83,03
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-3,12	1,34
Különbség a glimepiridhez képest ¹ (97,5%-os CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)³		
Kiindulási érték (átlag)	133,4	133,5
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-3,1	2,5
Különbség a glimepiridhez képest ¹ (97,5%-os CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a A teljes elemzési halmazon végezve a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért érték felhasználásával

^b Legfeljebb 4 mg glimepirid

¹ A kiindulási értékkel korrigált átlag

² A szekvenciális megerősítő próbák során a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

³ Utolsó észlelt adatok (LOCF - last observation carried forward) az antihipertenzív sürgősségi kezelés miatti kizárás után

*a non-inferioritásra vonatkozó p-érték < 0,0001 és a superioritásra vonatkozó p-érték = 0,0153.

**p-érték < 0,0001

Kiegészítésként inzulin-terápia mellé

Empagliflozin a napi többszöri inzulin kiegészítéseként

A metforminnal együtt alkalmazott napi többszöri inzulinkezelés kiegészítéseként adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 52 hetes időtartamú vizsgálat keretében értékelték. Az első 18 hét és az utolsó 12 hét során az inzulin adagját állandó értéken tartották, de a 19. és a 40. hét között úgy állították be, hogy a preprandialis glükózsint 100 mg/dl [5,5 mmol/l] alatt, a postprandialis glükózsint pedig 140 mg/dl [7,8 mmol/l] alatt legyen.

A 18. hétre az empagliflozin a HbA1c érték placebohoz viszonyított statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (7. táblázat).

Az 52. hétre az empagliflozin-kezelés a HbA1c érték és az inzulinigény statisztikailag szignifikáns csökkenését okozta a placebohoz képest, valamint csökkentette a testtömeget.

7. táblázat: A metforminnal együtt alkalmazott napi többszöri inzulinadagok kiegészítéseként adott empagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei a 18. és az 52. hét között

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) a 18. héten^a			
Kiindulási érték (átlag)	8,29	8,42	8,29
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) az 52. héten^b			
Kiindulási érték (átlag)	8,26	8,43	8,38
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
A 7% alatti HbA1c értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek között az 52. héten^{b,2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Inzulin adag (NE/nap) az 52. héten^{b,3}			
Kiindulási érték (átlag)	91,01	91,77	90,22
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	12,84	0,22	-2,25
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Testtömeg (kg) az 52. héten^b			
Kiindulási érték (átlag)	97,78	98,86	94,93
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	0,42	-2,47	-1,94
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Az egyeidejű metformin-kezelésben részesülő betegek csoportjának alcsoporthalmaz elemzése (teljes elemzési halmaz, utolsó mért érték felhasználása)

^b Az egyeidejű metformin-kezelésben részesülő betegek csoportjának alcsoporthalmaz elemzése (protokoll szerinti populáció, utolsó mért érték felhasználása)

¹ A kiindulási értékkel korrigált átlag

² A szekvenciális megerősítő próbák során a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

³ 19-40. hét: a célérték elérésére irányuló kezelés az inzulinadag beállításával az előre meghatározott glükóz célértékek elérése érdekében (preprandialis < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], postprandialis < 140 mg/dl [7,8 mmol/l])

** p-érték ≤ 0,0005

**p-érték < 0,005

Bázisinzulin kiegészítéseként alkalmazott empagliflozin

A metforminnal együtt alkalmazott bázisinzulin kiegészítéseként adott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 78 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték. Az első 18 hét során az inzulin adagját állandó értéken tartották, de úgy állították be, hogy az éhomi plazma glükózszint 110 mg/dl alatt legyen a következő 60 hétben.

A 18. hétre az empagliflozin a HbA1c-érték statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte. Az empagliflozinnal kezelt, és a $\geq 7,0\%$ kiindulási HbA1c értékkel rendelkező betegek nagyobb aránya érte el a 7% alatti HbA1c célértéket a placebo csoporthoz viszonyítva (8. táblázat).

A 78. héten az empagliflozin által okozott HbA1c-szint csökkenés és inzulinspóroló hatás fennmaradt. Emellett az empagliflozin csökkentette az éhomi plazma glükózszintet, a testtömeget és a vérnyomást.

8. táblázat: A metforminnal együtt alkalmazott napi többszöri bázisinzulin adagok kiegészítéseként adott empagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei a 18. és a 78. héten^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) a 18. héten			
Kiindulási érték (átlag)	8,02	8,21	8,35
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) a 78. héten			
Kiindulási érték (átlag)	8,03	8,24	8,29
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Bázisinzulin adag (NE/nap) a 78. héten			
Kiindulási érték (átlag)	49,61	47,25	49,37
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	4,14	-2,07	-0,28
Különbség placebohoz képest ¹ (97,5%-os CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a A teljes elemzési halmaz alcsoporti elemzése egyidejűleg alkalmazott metformin-kezelés mellett – A vizsgálatban végig részt vett betegek, akiknél a glykaemiás sürgősségi kezelés alkalmazása előtti utolsó mért értéket használták fel

¹ a kiindulási értékkel korrigált átlag

*p-érték < 0,0001

** p-érték $\leq 0,025$

Metformin mellé kiegészítő kezelésként adott empagliflozin és linagliptin

Egy inadekvát glikémiás kontrollal rendelkező betegek körében végzett kettős-vak vizsgálatban a 24 héten keresztül a metformin-kezelés mellett alkalmazott empagliflozin plusz linagliptin a HbA1c-szint statisztikailag szignifikáns ($p < 0,0001$) csökkenését okozta (a kiinduláshoz képest a 10 mg empagliflozin plusz 5 mg linagliptin esetén -1,08%, a 25 mg empagliflozin plusz 5 mg linagliptin esetén -1,19%, és az 5 mg linagliptin esetén -0,70%). Az 5 mg linagliptinhez képest az empagliflozin plusz 5 mg linagliptin mindkét dózisban statisztikailag szignifikánsan csökkentette az éhomi plazma glükózszintet és a vérnyomást. Mindkét dózis esetén hasonló, statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a testsúly kg-ban és százalékos arányban is kifejezve. Az empagliflozin plusz linagliptinnel kezelt, és a $\geq 7,0\%$ kiindulási HbA1c értékkel rendelkező betegek nagyobb aránya érte el a 7% alatti HbA1c célértéket az 5 mg linagliptin csoporthoz viszonyítva. A

HbA1c-szint klinikailag jelentős csökkenése 52 héten keresztül fennmaradt.

Metformin mellé kiegészítésként napi egyszer, illetve napi kétszer alkalmazott empagliflozin

A metformin monoterápiával megfelelően egyensúlyban tartott betegek körében a naponta kétszer alkalmazott empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze a naponta egyszer (napi 10 mg-os és 25 mg-os adagban) alkalmazott empagliflozinhoz képest egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 16 hetes vizsgálat keretében. Az empagliflozin-kezelés minden formája a kiindulási HbA1c-szint jelentős csökkenését okozta (összesített átlag 7,8%) a placebohoz képest a 16. hétre. A metformin mellé naponta kétszer alkalmazott empagliflozin a HbA1c-szint hasonló mértékű csökkenését okozta, mint a napi egyszeri alkalmazás esetén. A kiinduláshoz képest a 16. hétre az alábbi csökkenés mutatkozott: -0,02% (95%-os CI -0,16, 0,13) a naponta kétszer 5 mg empagliflozin esetén a naponta egyszer alkalmazott 10 mg empagliflozinhoz képest, és -0,11% (95%-os CI -0,26, 0,03) a 12,5 mg naponta kétszer alkalmazott empagliflozin esetén a napi egyszeri 25 mg-os adaggal szemben.

Cardiovascularis kimenetel

A kettős-vak, placebo kontrollos EMPA-REG OUTCOME vizsgálat során standard kezelés kiegészítéseként alkalmazott 10 mg-os és 25 mg-os empagliflozin adagok összevont adatait hasonlították össze a placeboval nyert adatokkal, 2-es típusú diabetesben és cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél. A vizsgálatban összesen 7020 beteget kezeltek (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) és követtek 3,1 évig (mediánérték). A betegek átlagéletkora 63 év volt, az átlagos HbA1c-szint 8,1%, és a betegek 71,5%-a férfi volt. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 74%-a részesült metformin-kezelésben, 48%-a inzulin-kezelésben és 43%-a szulfanilurea-kezelésben. A betegek körülbelül felénél (52,2%) az eGFR-érték 60–90 ml/perc/1,73 m², 17,8%-ánál 45–60 ml/perc/1,73 m² és 7,7%-ánál 30–45 ml/perc/1,73 m² volt.

A 12. héten a HbA1c kiindulási értékhez képest mutatott javulásának korrigált középértéke (SE) 0,11% (0,02) volt a placebo csoportban, 0,65% (0,02) és 0,71% (0,02) az empagliflozin 10 és 25 mg adagos csoportokban. Az első 12 hét után a glykaemiás kontroll optimalizálódott a vizsgálati kezeléstől függetlenül. Ezért a hatás a 94. hétre csökkent, és a HbA1c javulásának korrigált középértéke (SE) 0,08% (0,02) volt a placebo csoportban, 0,50% (0,02) és 0,55% (0,02) az empagliflozin 10 és 25 mg adagos csoportokban.

Az empagliflozin a placebónál nagyobb mértékben csökkentette a cardiovascularis halálozást, a nem fatális myocardialis infarctus vagy nem fatális stroke képezte elsődleges kombinált végpontot. A kezelés hatására jelentősen csökkent a cardiovascularis halálozás, azonban a nem fatális myocardialis infarctus vagy a nem fatális stroke aránya nem változott szignifikánsan. A cardiovascularis halálozás csökkentése hasonló volt az empagliflozin 10 mg és 25 mg (1. ábra) csoportokban, és ezt az adatot a teljes túlélés javulása is alátámasztotta (9. táblázat).

A cardiovascularis mortalitás megelőzésében mutatott hatásosságot DPP-4 inhibitor-kezelésben részesülő, illetve fekete bőrű betegek körében nem sikerült meggyőzően igazolni, mert az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban ezek a betegcsoportok alulreprezentáltak voltak.

9. táblázat: A kezelés hatása az elsődleges összetett végpontra, azok összetevőire és a mortalitásra³

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2333	4687
Az első CV halálozás, nem fatális MI vagy nem fatális stroke bekövetkezéséig eltelt idő) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Relatív házárd vs. placebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
A hatásosságra vonatkozó p-érték		0,0382
CV halálozás N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-érték		<0,0001
Nem fatális MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-érték		0,2189
Nem fatális stroke N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-érték		0,1638
Összhalálozás N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-érték		<0,0001
Nem CV mortalitás N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Kockázati arány vs. placebo (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = cardiovascularis, MI = myocardialis infarctus

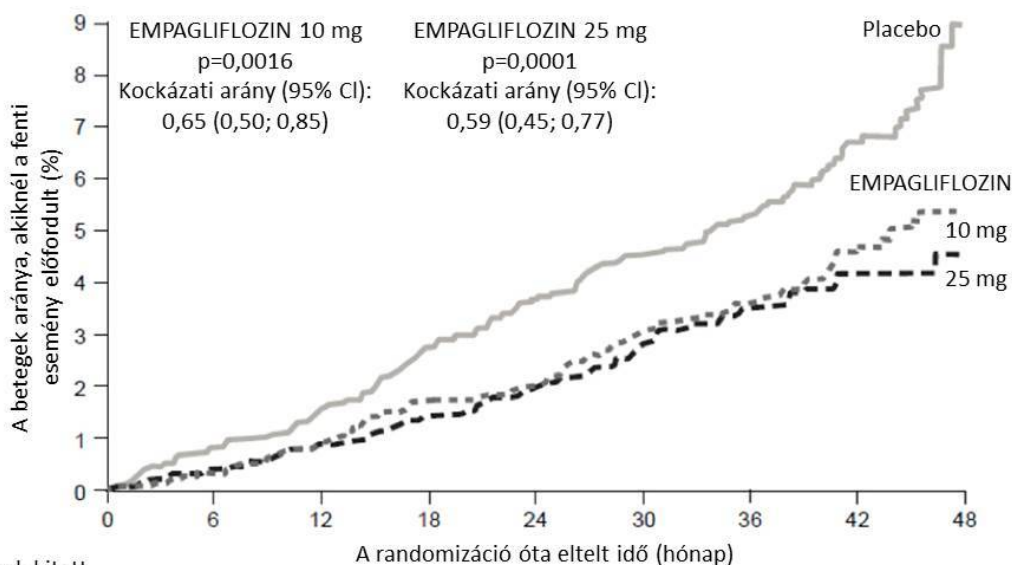
^a Treated set (TS, kezelt betegcsoport), azok a betegek, akik legalább egy adagot kaptak a vizsgálati készítményből

^b Az empagliflozin 10 mg és 25 mg összevont adagjai

* Mivel a vizsgálat adatain időközi elemzést végeztek, egy kétoldalú 95,02%-os konfidencia intervallumot alkalmaztak, amely $p < 0,0498$ szignifikancia értéknek felel meg.

1. ábra Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a cardiovascularis halálozásig eltelt idő

Az empagliflozin egyes adagjai a placebóval szemben



A kockázatnak kitett betegek száma	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

2 órás postprandiális glükózsztint

A metformin vagy metformin és egy szulfanilurea mellé kiegészítésként adott empagliflozin-kezelés a 2 órás postprandiális glükózsztint (ételtolerancia teszt) klinikailag jelentős csökkenését eredményezte a 24. hétre (metformin mellé adva: placebo +5,9 mg/dl, 10 mg empagliflozin:- 46,0 mg/dl, 25 mg empagliflozin:-44,6 mg/dl, metformin és szulfanilurea mellé adva: placebo -2,3 mg/dl, 10 mg empagliflozin:- 35,7 mg/dl, 25 mg empagliflozin:-36,6 mg/dl).

9%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c értékű betegek

Egy $\geq 9,0\%$ kiindulási HbA1c-szinttel rendelkező betegek körében végzett előre meghatározott elemzés alapján a metformin mellé alkalmazott 10 vagy 25 mg-os empagliflozin-kezelés a 24 hétre a HbA1c-szint statisztikailag szignifikáns csökkenését okozta (a módosított átlagos változás a kiinduláshoz képest az 25 mg empagliflozin esetén -1,49%, az 10 mg empagliflozin esetén -1,40% placebo esetén pedig -0,44%).

Testtömeg

Négy placebo-kontrollos vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján az empagliflozin-kezelés (a betegek 68%-a egyidejű metformin-kezelésben is részesült) a testtömeg csökkenését eredményezte a 24. hétre a placebohoz képest (placebo esetében -0,24 kg, 10 mg empagliflozin esetén -2,04 kg és 25 mg empagliflozin esetén -2,26 kg), és ez a csökkenés az 52. héten is látható volt (placebo esetében -0,16 kg, 10 mg empagliflozin esetén -1,96 kg és 25 mg empagliflozin esetén -2,25 kg).

Vérnyomás

Az empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo kontrollos, 12 hetes időtartamú vizsgálatban értékelték különböző antidiabetikumokat és legfeljebb 2 antihipertenzív gyógyszert szedő, 2-es típusú diabetesben és magas vérnyomásban szenvedő betegek bevonásával. A napi egyszeri empagliflozin-kezelés a HbA1c szint valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás, ambuláns vérnyomás-monitorozással meghatározott 24 órás átlagértékének statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (10. táblázat). Az empagliflozin-kezelés az ülő helyzetben mért szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenését eredményezte.

10. táblázat: Nem megfelelően beállított magas vérnyomás betegségben és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, empagliflozinnal végzett placebo-kontrollos vizsgálat hatásossági eredményei a 12. héten^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) a 12. héten¹			
Kiindulási érték (átlag)	7,90	7,87	7,92
Változás a kiindulási értékhez képest ²	0,03	-0,59	-0,62
Különbség placebohoz képest ¹ (95%-os CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24 órás szisztolés vérnyomásérték a 12. héten³			
Kiindulási érték (átlag)	131,72	131,34	131,18
Változás a kiindulási értékhez képest ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Különbség placebohoz képest ⁴ (95%-os CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24 órás diasztolés vérnyomásérték a 12. héten³			
Kiindulási érték (átlag)	75,16	75,13	74,64
Változás a kiindulási értékhez képest ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Különbség placebohoz képest ⁵ (95%-os CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a A teljes elemzési halmaz

¹ Utolsó észlelt adatok (LOCF – last observation carried forward) az antidiabetikus sürgősségi kezelés miatti kizárás után

² A kiindulási HbA1c- és kiindulási eGFR-értékekkel, valamint a földrajzi régióval és az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

³ Utolsó észlelt adatok (LOCF – last observation carried forward) az antidiabetikus sürgősségi kezelés alkalmazása vagy az antihipertenzív sürgősségi kezelés megváltoztatása miatti kizárás után

⁴ A kiindulási szisztolés vérnyomásértékekkel, HbA1c- és eGFR-értékekkel, a földrajzi régióval, valamint az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

⁵ A kiindulási diasztolés vérnyomásértékekkel, HbA1c- és eGFR-értékekkel, a földrajzi régióval, valamint az antihipertenzív gyógyszerek számával korrigált átlag

*p-érték < 0,0001

**p-érték < 0,001

Négy placebo kontrollos vizsgálat előre meghatározott, összesített elemzése alapján az empagliflozin-kezelés (a betegek 68%-a egyidejű metformin-kezelésben is részesült) a szisztolés és a diasztolés vérnyomás csökkenését okozta a 24. hétre (a szisztolés érték változása 10 mg empagliflozin esetén -3,9 Hgmm és 25 mg empagliflozin esetén -4,3 Hgmm, placebo esetén -0,5 Hgmm, a diasztolés érték változása 10 mg empagliflozin esetén -1,8 Hgmm és 25 mg empagliflozin esetén -2,0 Hgmm, placebo esetén -0,5 Hgmm) és ez a csökkenés az 52. héten is látható volt.

Metformin

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat során meghatározták 2-es típusú diabéteszben az intenzív vércukorszint kontroll hosszútávú előnyeit. Olyan metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése, akiknél az önmagában alkalmazott diéta sikertelennek bizonyult, az alábbiakat mutatta:

- a diabéteszszel kapcsolatos szövődmények abszolút kockázatának jelentős csökkenése: metformin 29,8 esemény/1000 beteg-év *versus* önmagában alkalmazott diéta 43,3 esemény/1000 beteg-év (p= 0,0023) és *versus* a kombinált szulfanilurea és inzulin monoterápiás csoportok 40,1 esemény/1000 beteg-év (p= 0,0034),
- minden diabéteszszel kapcsolatos mortalitás abszolút kockázatának jelentős csökkenése: metformin 7,5 esemény/1000 beteg-év, önmagában alkalmazott diéta 12,7 esemény/1000 beteg-év, p= 0,017,
- az összmortalitás abszolút kockázatának jelentős csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 beteg-év *versus* önmagában alkalmazott diéta 20,6 esemény/1000 beteg-év (p= 0,011), valamint *versus* a kombinált szulfanilurea és inzulin monoterápiás csoportok 18,9 esemény/1000 beteg-év (p= 0,021),
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának jelentős csökkenése: metformin 11 esemény/1000 beteg-év, önmagában alkalmazott diéta 18 esemény/1000 beteg-év, (p= 0,01).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Synjardy vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabéteszben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Synjardy

Az egészséges egyének körében végzett bioekvivalencia vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy a Synjardy (empagliflozin/metformin-hidroklorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg és 12,5 mg/1000 mg kombinált tabletták biológiailag ekvivalensek a külön tabletták formájában adagolt empagliflozin és metformin adagokkal.

Az empagliflozin/metformin 12,5 mg/1000 mg étkezés utáni állapotban történő alkalmazása esetén az empagliflozin AUC értéke 9%-kal alacsonyabb, C_{max} értéke 28%-kal alacsonyabb volt az éhgyomorra történő bevételt követő állapotban tapasztalható értékekhez képest. A metformin AUC értéke 12%-kal, C_{max} értéke 26%-kal alacsonyabb volt az éhgyomorra történő bevételt követő állapotban tapasztalható

értékekhez képest. Az étel empagliflozin és metformin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tekintették klinikailag jelentősnek. Mivel azonban a metformin bevétele étkezés közben javasolt, ezért a Synjardy bevétele szintén étkezéskor ajánlott.

Az alábbiakban a Synjardy egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságai szerepelnek.

Empagliflozin

Felszívódás

Az empagliflozin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges önkénteseken és 2-es típusú diabetesben szenvedőkön is. Orális alkalmazás után az empagliflozin gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációja a plazmában a bevétel után 1,5 órás medián t_{max} idő elteltével mérhető. Ezt követően a plazmakoncentráció bifázisos módon csökken, gyors eloszlási fázisban és viszonylag lassú terminális fázisban. Az empagliflozin napi egyszeri alkalmazása mellett dinamikus egyensúlyi állapotban a plazma átlagos AUC-értéke naponta egyszer adott 10 mg empagliflozin esetén 1870 nmol•h volt, C_{max} -értéke pedig 259 nmol/l, naponta egyszer adott 25 mg empagliflozin esetén az AUC-érték 4740 nmol•h volt, a C_{max} -érték pedig 687 nmol/l. Az empagliflozin szisztémás expozíciója dózisarányosan növekedett. Az empagliflozin egyetlen adagot követő, illetve dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak, ami lineáris farmakokinetikára utal. Az empagliflozin farmakokinetikájában nem volt klinikailag jelentős különbség az egészséges önkéntesek és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek között.

A naponta kétszer alkalmazott 5 mg empagliflozin és a naponta egyszer alkalmazott 10 mg empagliflozin farmakokinetikáját egészséges egyének körében hasonlították össze. Az empagliflozin teljes expozíciója (AUC_{ss}) 24 órás időtartam alatt naponta kétszer 5 mg empagliflozin alkalmazása esetén hasonló volt a naponta egyszer alkalmazott 10 mg empagliflozin esetén megfigyelt expozícióhoz. A várható kinetikának megfelelően a naponta kétszer 5 mg empagliflozin a naponta egyszer 10 mg empagliflozinhoz képest alacsonyabb C_{max} értéket és magasabb mélyponti plazma empagliflozin koncentrációt (C_{min-t}) eredményezett.

Ha a 25 mg-os empagliflozint magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés után vették be, akkor valamivel kisebb mértékű expozíciót figyeltek meg; az AUC-érték körülbelül 16%-kal, a C_{max} -érték körülbelül 37%-kal volt alacsonyabb az éhgyomorra történő gyógyszerbevitel után megfigyelthez képest. Az étel empagliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tekintették klinikailag jelentősnek, és az empagliflozin étkezéstől függetlenül bevehető. Hasonló eredményeket kaptak, amikor a Synjardy (empagliflozin/metformin) kombinált tablettát nagy zsír-, illetve kalóriatartalmú étkezés közben alkalmazták.

Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú látszólagos eloszlási térfogatot a populációs farmakokinetikai elemzés alapján 73,8 l-re becsülték. Egészséges önkénteseknek adott [^{14}C]-empagliflozin oldat orális alkalmazását követően a vörösvértestekbe történő akkumuláció körülbelül 37%, a plazmafehérjékhez való kötődés pedig 86% volt.

Biotranszformáció

A humán plazmában nem voltak kimutathatók az empagliflozin fő metabolitjai, amelyek a gyógyszerből származó anyagok legalább 10%-át képviselték volna, és a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit három glükuronid konjugátum volt (2-, 3- és 6-O glükuronid). *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin metabolizmusának elsődleges útja emberben az uridin-5'-difoszfoglükuronozil-transzferázok, az UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 és UGT1A9 általi glükuronidáció.

Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az empagliflozin látszólagos terminális eliminációs felezési idejét 12,4 órára becsülték, a látszólagos orális clearance 10,6 l/óra volt. Az empagliflozin orális clearance-e esetében az inter-individuális variancia 39,1%, a reziduális variancia pedig 35,8% volt. Napi egyszeri adagolás mellett az empagliflozin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja az

ötödik adag beadásával alakult ki. A féléletidőnek megfelelően a dinamikus egyensúlyi állapotban legfeljebb 22%-os akkumulációt figyeltek meg a plazma AUC érték alapján. Egészséges önkénteseknél orális [¹⁴C]-empagliflozin oldat beadása után a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül 96%-a kiválasztódott a széklettel (41%) vagy a vizelettel (54%). A székletben megjelent, gyógyszerből származó radioaktivitás nagy részét a változatlan formájú gyógyszer tette ki, a vizeletbe kiválasztódott változatlan formájú kiindulási gyógyszer pedig a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül feléért volt felelős.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30–< 90 ml/perc) és veseelégtelenségben/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében az empagliflozin AUC-értéke sorrendben körülbelül 18%-kal, 20%-kal, 66%-kal, illetve 48%-kal nőtt a normál veseműködésű egyénekhez viszonyítva. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában hasonló volt a közepes fokban károsodott veseműködésű és a veseelégtelenségben/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek, valamint a normál veseműködésű betegek esetében. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában körülbelül 20%-kal magasabb volt enyhe és súlyos fokban károsodott veseműködésű betegeknek, mint normál veseműködésű betegek esetében. A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az empagliflozin látszólagos orális clearance-a a kreatinin clearance csökkenésével párhuzamosan csökken, ami a gyógyszerexpozíció növekedéséhez vezet.

Májkárosodás

A Child-Pugh osztályozás szerinti enyhe, közepes vagy súlyos fokban károsodott májműködésű betegeknek az empagliflozin AUC-értéke sorrendben körülbelül 23%-kal, 47%-kal, illetve 75%-kal, a C_{max}-érték pedig sorrendben körülbelül 4%-kal, 23%-kal, illetve 48%-kal haladta meg a normál májműködésű betegeknek mérhető értékeket.

Testtömeg index (BMI)

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg indexnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára. Ebben az elemzésben 30, 35, illetve 45 kg/m²-es BMI-értékű egyéneknek az AUC-értéket sorrendben 5,82%-kal, 10,4%-kal, illetve 17,3%-kal alacsonyabbnak becsülték, mint a 25 kg/m²-es BMI-értékű egyéneknek.

Nem

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára.

Rassz

A populációs farmakokinetikai elemzésben a 25 kg/m²-es BMI értékű, ázsiai betegeknek az AUC-értéket 13,5%-kal becsülték magasabbnak, mint a nem-ázsiai, 25 kg/m²-es BMI-értékű betegek esetében.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők

Az empagliflozin farmakokinetikáját leíró vizsgálatokat gyermekeknek nem végeztek.

Metformin

Felszívódás

A metformin orális adagolását követően a t_{max} 2,5 óra alatt kialakult. Az 500 mg-os és a 850 mg-os metformin-hidroklorid tablettá abszolút biohasznosulása egészséges egyéneknél körülbelül 50-60%. Orális adagolás esetén a széklettel ürülő, nem felszívódó frakció 20-30% volt. Orális alkalmazás után

a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. A metformin felszívódásának farmakokinetikája nemlineáris. A metformin javasolt adagban és javasolt időpontokban történő szedése esetén a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 24–48 órán belül alakul ki, és általában kevesebb mint 1 mikrogramm/ml. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a metformin maximális plazmaszintje (C_{max} értéke) nem haladta meg az 5 mikrogramm/ml-t, még maximális dózisok esetén sem.

A táplálék csökkenti, és kismértékben késlelteti a metformin felszívódását. 850 mg metformin-hidroklorid alkalmazását követően a plazma csúcskoncentráció 40%-kal, az AUC érték 25%-kal alacsonyabb volt, és a plazma csúcskoncentráció kialakulása 35 perccel később következett be. E csökkenések klinikai jelentősége ismeretlen.

Eloszlás

A plazmafehérje-kötődés elhanyagolható mértékű. A metformin bejut az erythrocytákba. A vérben mért csúcskoncentráció alacsonyabb, mint a plazma csúcskoncentráció, és körülbelül azonos időben alakulnak ki. Nagyon valószínű, hogy a vörösvértestek egy másodlagos eloszlási teret képeznek. A átlagos megoszlási térfogat (V_d) 63–276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában ürül ki a vizelettel. Emberben nem mutattak ki metabolitot.

Elimináció

A metformin renális clearance-e > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval választódik ki. Orális adagolást követően a látszólagos terminális eliminációs felezési idő körülbelül 6,5 óra.

Károsodott veseműködés esetén a renális clearance a kreatinin-clearance arányában csökken, így az eliminációs felezési idő is meghosszabbodik, ami a metformin emelkedett plazmaszintjeihez vezet.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egyetlen dózissal végzett vizsgálat: egyszeri, 500 mg metformin-hidroklorid gyermekek körében történő alkalmazását követően a farmakokinetikai profil azonos volt az egészséges felnőttek körében megfigyelhető profillal.

Többszöri dózissal végzett vizsgálat: Gyermekek körében 7 napon keresztül, naponta kétszer 500 mg alkalmazását követően a plazma csúcskoncentráció (C_{max}) és a szisztémás expozíció (AUC_{0-t}) értékei körülbelül 33%-kal és 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint olyan diabéteszes betegek esetében, akiket 14 napon keresztül naponta kétszer 500 mg-os adaggal kezeltek. Mivel az adagot a glikémiás kontroll alapján személyre szabottan titrálják, ezért ezen adatok klinikai jelentősége korlátozott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Empagliflozin és metformin

Patkányokban végzett legfeljebb 13 hetes, empagliflozin és metformin kombinációjával végzett általános toxicitási vizsgálatok során nem mutattak ki egyéb célszervet a két szer külön-külön vizsgálata során kimutatottakhoz képest. Néhány válasz fokozott volt a kombinált kezelés során, például a veseműködésre, az elektrolitegyensúlyra és a sav-bázis egyensúlyra gyakorolt hatások. A hypochloroemia volt azonban az egyetlen károsnak tekintett hatás, amely az empagliflozin és a metformin maximális javasolt adagja esetén tapasztalható AUC értékek 9-szerese, illetve 3-szorosa esetén alakult ki.

Egy vemhes patkányokon végzett embryofetalis vizsgálat során nem mutattak ki az empagliflozin és a metformin együttes alkalmazásával kapcsolatban teratogén hatásokat az empagliflozin legmagasabb adagjának megfelelő klinikai AUC expozíció körülbelül 14-szeres értéke esetén, illetve 2000 mg metformin adag klinikai AUC expozíciójának 4-szeres értéke esetén.

Empagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási, reprodukcióra-, és korai embrionális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Rágcsálókön és kutyákon végzett hosszú távú toxicitási vizsgálatokban a toxicitás jeleit az empagliflozin klinikai adagjának 10-szeresének megfelelő vagy annál nagyobb dózisok esetén figyelték meg. A legtöbb toxicitási tünet a vizelettel történő glükózvesztés és az elektrolit egyensúlyzavarok következtében létrejövő másodlagos farmakológiai hatásoknak felelt meg, például a testsúlycsökkenés és testzsír csökkenése, fokozott táplálékbevitel, hasmenés, dehidratatio, csökkent szérum glükóz szint, valamint a fehérjemetabolizmus és a glükoneogenezis fokozódására utaló egyéb szérum paraméterek növekedése, a vizelettel kapcsolatos változások, pl. polyuria, glycosuria és mikroszkópos elváltozások, például mineralizáció a vesékben, illetve néhány lágyszövetben és érsvetben. A vesét érintő túlzott farmakológiai hatások mikroszkópos bizonyítékait, például a tubulusok dilatációját, valamint a tubulusokban és a medencében ásványi anyagok kiválását megfigyelték néhány fajban, a 25 mg-os empagliflozin adag klinikai AUC expozíciójának körülbelül 4-szeresénél.

Az empagliflozin nem genotoxikus.

Egy 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatban az empagliflozin nem növelte nőstény patkányokban a tumorok előfordulási gyakoriságát még a legnagyobb, a maximális klinikai AUC expozíció körülbelül 72-szeresének megfelelő 700 mg/kg/nap adag mellett sem. Hím patkányokban a legnagyobb adag mellett a kezeléssel összefüggő jóindulatú vascularis proliferatív elváltozásokat (haemangiómákat) írtak le a mesenterialis nyirokcsomókban, azonban napi 300 mg/kg-os – az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 26-szorosának megfelelő – dózis esetén erről nem számoltak be. Patkányokban 300 mg/kg/nap dózis fölött a herékben kialakuló interstitialis sejtes tumorok nagyobb előfordulási gyakoriságát észlelték, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának 18-szorosát jelentő 100 mg/kg/nap adag esetén ilyen hatást nem észleltek. Patkányokban mindkét tumor gyakran előfordul, emberre nézve ennek jelentősége valószínűtlen.

Az empagliflozin nem növelte a tumorok előfordulási gyakoriságát nőstény egerekben napi 1000 mg/kg-ig terjedő adagokban, ami körülbelül az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 62-szeresének felel meg. Az empagliflozin napi 1000 mg/kg-os dózisban hím egerekben vesetumorokat idézett elő, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 11-szeresének megfelelő napi 300 mg/kg-os adag mellett ezt nem figyelték meg. Az ilyen tumorok kialakulási mechanizmusa a hím egerek vese kórfolyamatokra való természetes hajlamával, valamint egy emberben nem jellemző metabolikus útvonallal függ össze. A hím egerekben kialakuló tumorok humán szempontból nem tekinthetők jelentősnek.

Az empagliflozin a terápiás dózisok alkalmazása után észlelhető humán expozíciót kellően meghaladó expozíciók mellett nem fejtett ki káros hatásokat a termékenységre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az organogenesis időszakában adott empagliflozin nem bizonyult teratogénnek. Az empagliflozin - csak az anyára nézve toxikus dózisban - patkányokban a végtagsontok meghajlását, nyulakban pedig fokozott embrionális veszteséget is előidézett.

Patkányokon végzett pre- és posztnatális toxicitási vizsgálatok során az utódok csökkent súlygyarapodását figyelték meg az empagliflozin maximális klinikai expozíciója mintegy 4-szeresének megfelelő maternális expozíció mellett. Ilyen hatást az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett nem figyelték meg. Ennek az eredménynek a jelentősége az emberre nézve nem ismert.

Egy patkányokon végzett, juvenilis toxicitási vizsgálatban az empagliflozint a 21-től a 90. posztnatális napig adagolták, és csak 100 mg/kg/nap adag esetén találtak nem káros, minimális–enyhe mértékű vesetubulus- és vesemedence-dilatációt a fiatal patkányokban. Ez az adag a 25 mg-os maximális

klinikai adag körülbelül 11-szeresének felel meg. Ezek az elváltozások a 13 hetes gyógyszermentes regenerációs időszak végén már nem voltak észlelhetők.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Wistar Han patkányokban a javasolt humán maximális dózis 7-szeresének megfelelő 500 mg/kg/nap metformin adag teratogén hatásokat okozott, amelyek közül a csontfejlődési rendellenességek gyakoriságának fokozódása volt legkifejezettebb.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta és a Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta

Tablettamag

Kukoricakeményítő

Kopovidon (névleges K-érték 28)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz

Makrogol 400

Titán-dioxid (E171)

Talkum

Sárga vas-oxid (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta és a Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

Tablettamag

Kukoricakeményítő

Kopovidon (névleges K-érték 28)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz

Makrogol 400

Titán-dioxid (E171)

Talkum

Fekete vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás.
Csomagolási egységei 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 és 100 x 1 filmtablettát, gyűjtőcsomagolásai 120 db-os (2 db 60 x 1), 180 db-os (2 db 90 x 1) és 200 db-os (2 db 100 x 1) filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta

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

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta

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 filmtabletta

EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 × 1 db filmtabletta
14 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
90 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ „BLUE BOX” NÉLKÜL – 5 mg/850 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
90 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
100 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/850 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CÍMKÉJE – „BLUE BOXSZAL” – 5 mg/850 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 60 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 90 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 100 × 1 db filmtablettát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) filmtabletta
EU/1/15/1003/008180 (2 x 90 x 1) filmtabletta
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 × 1 db filmtabletta
14 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
90 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ „BLUE BOX” NÉLKÜL – 5 mg/1000 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
90 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
100 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/1000 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CÍMKÉJE – „BLUE BOXSZAL” – 5 mg/1000 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 60 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 90 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 100 × 1 db filmtablettát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 × 1 db filmtabletta
14 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
90 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ „BLUE BOX” NÉLKÜL – 12,5 mg/850 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
90 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
100 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/850 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CÍMKÉJE – „BLUE BOXSZAL” – 12,5 mg/850 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 60 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 90 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 100 × 1 db filmtablettát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdoboz
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 × 1 db filmdoboz
14 × 1 db filmdoboz
30 × 1 db filmdoboz
56 × 1 db filmdoboz
60 × 1 db filmdoboz
90 × 1 db filmdoboz
100 × 1 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdoboz
empagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ „BLUE BOX” NÉLKÜL – 12,5 mg/1000 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
90 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
100 x 1 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CÍMKÉJE – „BLUE BOXSZAL” – 12,5 mg/1000 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 60 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 90 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
2 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás, egyenként 100 × 1 db filmtablettát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin-hidroklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Synjardy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Synjardy szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Synjardy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Synjardy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Synjardy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Synjardy a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer, amely két hatóanyagot tartalmaz, empagliflozint és metformint.

- Az empagliflozin a vesékben található, nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) fehérje gátlása útján fejt ki hatását. Az SGLT2 azáltal akadályozza a glükóz (vércukor) vizelettel történő kiürítését, hogy visszaszívja azt a véráramba, amikor a vért a vesék megsűrítik. Ennek a fehérjének a gátlásán keresztül ez a gyógyszer a vércukor, a nátrium (só) és a víz vizelettel történő kiürülését okozza. A 2-es típusú cukorbetegsége miatt kialakult túl magas vércukorszint ezáltal csökken.
- A metformin más mechanizmussal csökkenti a vércukorszintet, főként a máj glükóztermelésének gátlásán keresztül hat.

A Synjardy a 2-es típusú cukorbetegség diéta és testmozgás melletti kezelésére szolgál olyan felnőtt (18 éves és idősebb) betegeknek, akiknél a betegség nem kontrollálható önmagában vagy más gyógyszerekkel együtt alkalmazott metforminnal.

A Synjardy a cukorbetegség kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel is kombinálható. Ezek lehetnek szájon át szedendő vagy injekcióban adott gyógyszerek is, mint az inzulin.

Ezen kívül a Synjardy alkalmazható a külön empagliflozin és metformin tablettákkal végzett kezelés helyett is. A túladagolás elkerülése érdekében ezen gyógyszer szedése alatt ne folytassa az

empagliflozin és a metformin tabletták szedését.

Fontos, hogy továbbra is tartsa be a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által előírt diétát és testmozgást.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség a gének és az életmód összhatásának eredményeként alakul ki. Ha Ön 2-es típusú cukorbetegségben szenved, akkor a hasnyálmirigye nem termel elég inzulint a vércukorszint szabályozásához vagy a szervezete nem képes a termelődött inzulint megfelelően felhasználni. Ez azt eredményezi, hogy a vérben megemelkedik a glükóz szintje, ami egészségügyi problémákhoz, például szívbetegséghez, vesebetegséghez, vaksághoz, illetve a végtagi keringés romlásához vezethet.

2. Tudnivalók a Synjardy szedése előtt

Ne szedje a Synjardy-t:

- ha allergiás az empagliflozinra, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha veseműködése súlyosan csökkent.
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal járó cukorbetegségben szenved. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, a gyümölcsös szagú lehelet.
- ha bármikor előfordult Önnél diabéteszes prekóma.
- ha súlyos, a tüdőt, a hörgőket vagy a vesét érintő fertőzése van. A súlyos fertőzések veseproblémákat okozhatnak, ami miatt fokozott lehet a laktacidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt);
- ha szervezete sok folyadékot veszített (kiszáradt), pl. tartós vagy súlyos hasmenés vagy többszöri hányás miatt. A kiszáradás veseproblémákat okozhat, ami miatt fokozott lehet a laktacidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).
- ha akut szívelégtelenség miatt kezelték vagy nemrégiben szívrohama volt, vagy súlyos keringési zavarai vannak (például „sokk”) vagy nehézlégzésben szenved. Ez a szövetek oxigénellátásának zavarához vezethet, ami miatt fokozott lehet a laktacidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).
- ha májműködési rendellenességei vannak;
- ha túl sok alkoholt fogyaszt, akár minden nap vagy csak időnként (lásd „A Synjardy egyidejű alkalmazása alkohollal” című pontot).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- arról, hogy mit tehet a kiszáradás megelőzése érdekében;
- ha 1-es típusú cukorbetegségben szenved – ez a típus általában fiatal korban kezdődik, és az inzulintermelés hiánya miatt alakul ki;
- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, rendkívüli szomjúságot, gyors és mély légvételeket, zavartságot, szokatlan aluszékonyságot vagy fáradékonyságot, édeskés szagú lehelletet, a szájban jelentkező édes vagy fém ízű, illetve a vizelet vagy a verejték szagának megváltozását tapasztalja, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy fájjon be a legközelebbi kórházba. Ezek a cukorbetegség kapcsán előforduló egyik probléma, a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, amit az úgynevezett „ketontestek” felszaporodása okoz a vizeletében vagy a vérben, és vizsgálatokkal mutatható ki. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata fokozott lehet hosszas koplalás, nagy mértékű alkoholfogyasztás,

kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatt megnövekedett inzulinigény esetén;

- ha 75 éves vagy idősebb, akkor a gyógyszer okozta megnövekedett vizeletürítés miatt felborulhat a szervezetében a folyadékgyensúly, és fokozódhat a kiszáradás veszélye. A lehetséges tünetek a 4., „Lehetséges mellékhatások” című pontban a „A kiszáradás jelei” kezdetű részben vannak felsorolva;
- ha Ön 85 éves vagy idősebb, akkor ne szedje a Synjardy tablettát;
- ha súlyos, lázzal járó vese- vagy húgyúti fertőzésben szenved. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Synjardy szedését, amíg rendbe nem jön;

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata

A Synjardy egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhatja, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Synjardy szedését átmeneti időre olyan állapotokban, amelyek dehidrációval (a testfolyadékok jelentős csökkenésével) járnak, például hányás, hasmenés, láz, magas környezeti hőmérséklet vagy csökkent folyadékbevitel. Vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával a szükséges teendők érdekében.

Hagyja abba a Synjardy szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

Ha Önnek nagyobb műtétre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Synjardy szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Synjardy szedését.

A Synjardy-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Lábápolás

Minden cukorbeteg számára fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábait, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó tanácsait.

Cukor megjelenése a vizeletben

A gyógyszer hatásmechanizmusa miatt a gyógyszer szedése során a cukor vizeletből történő kimutatására szolgáló vizsgálat pozitív eredményt mutat.

Gyermekek és serdülők

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb gyógyszerek és a Synjardy

Ha Önnél kontrasztanyagot röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Synjardy szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Synjardy szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Synjardy dózisát. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók]), mivel a Synjardy fokozhatja a túl sok folyadékvesztés kockázatát. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Synjardy szedését. A túl sok folyadékvesztés lehetséges tünetei a 4., „Lehetséges mellékhatások” című pontban szerepelnek.
- a vércukorszint csökkentésére szolgáló más gyógyszerek, például inzulin vagy szulfanilurea típusú szerek. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia) megelőzése érdekében csökkenteni fogja ezen egyéb gyógyszerek adagját.
- cimetidin, egy gyomorproblémák kezelésére szolgáló gyógyszer.
- az asztma kezelésére szolgáló hörgőtágítók (béta-2-agonisták).
- gyulladásos betegségek, például asztma vagy ízületi gyulladás kezelésére szolgáló kortikoszteroidok (szájon át, injekcióban vagy inhalálva).
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók).
- alkohol tartalmú gyógyszerek (lásd „A Synjardy egyidejű alkalmazása alkohollal” című pont).
- jódtartalmú kontrasztanyag (röntgenvizsgálat során alkalmazott készítmény, lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

A Synjardy egyidejű alkalmazása alkohollal

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Synjardy szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Synjardy terhesség alatt nem alkalmazható. Nem ismert, hogy a gyógyszer károsítja-e a magzatot.

A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismert, hogy az empagliflozin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Synjardy szoptatás alatt nem alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Synjardy kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ha a Synjardy-t a szulfanilureák csoportjába tartozó gyógyszerrel vagy inzulinnal együtt alkalmazzák, túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) okozhat, ami reszketést, verejtékezést és látászavarokat okozhat, ezáltal befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a Synjardy-kezelés ideje alatt szédülést tapasztal, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Synjardy-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem

biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

A Synjardy adagja az Ön állapotától és a jelenleg a cukorbetegségére szedett gyógyszerek adagjától függ. Kezelőorvosa szükség szerint fogja beállítani az adagot, és pontosan meg fogja mondani, hogy a gyógyszer melyik hatáserősségét kell szednie.

A javasolt adag naponta kétszer egy tablettát. Kezelőorvosa általában úgy fogja kezdeni a Synjardy-kezelést, hogy felírja azt a tablettát, amely az Ön által már szedett metformin adagot tartalmazza (naponta kétszer 850 mg vagy 1000 mg), a legkisebb dózisú empagliflozinnal (naponta kétszer 5 mg). Amennyiben már külön-külön szedi mindkét gyógyszert, akkor kezelőorvosa a szedett adagoknak megfelelő hatóanyagtartalmú Synjardy tablettával fogja megkezdeni a kezelést. Ha veseműködése csökkent, akkor kezelőorvosa dönthet alacsonyabb adag felírása mellett.

A gyógyszer bevétele

- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- A tablettákat a gyomorbántalmak kockázatának csökkentése érdekében étellel együtt vegye be.
- A tablettát naponta kétszer, szájon át kell bevenni.

Kezelőorvosa a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerrel együtt is felírhatja a Synjardy-t. A legjobb eredmény elérése érdekében minden gyógyszerét pontosan az kezelőorvosa utasítása szerint szedje. Kezelőorvosa az Ön vércukorszintjének kontrollálása érdekében dönthet úgy, hogy módosítja az adagot.

A diéta és a testmozgás elősegíti, hogy a szervezete jobban hasznosítsa a vérben található cukrot. Fontos, hogy a Synjardy szedése során betartsa a kezelőorvos által előírt diétát és testmozgást.

Ha az előírtnál több Synjardy-t vett be

Ha az előírtnál több Synjardy tablettát vett be, akkor laktacidózis alakulhat ki Önnél. A laktacidózis tünetei nem specifikusak, többek között előfordulhat hányinger, súlyos hányás, izomgörcsökkel kísért hasfájás, súlyos fáradtsággal járó általános rossz közérzet és nehézlégzés. További tünetek lehetnek a csökkent testhőmérséklet és a lelassult szívverés. **Amennyiben ilyen tapasztal, akkor sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége, mivel a laktacidózis kómához vezethet. Azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát (lásd 2. pont). Vigye magával a gyógyszer dobozát.**

Ha elfelejtette bevenni a Synjardy-t

Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha a következő adag bevételeig nem jut eszébe bevenni, akkor hagyja ki, és folytassa a gyógyszer szedését a normál ütemezés szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a gyógyszerből.

Ha idő előtt abbahagyja a Synjardy alkalmazását

Ne hagyja abba a Synjardy szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélte volna kezelőorvosával. Ha abbahagyja a Synjardy szedését, vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Laktátacidózis, nagyon ritkán fordul elő (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

A Synjardy egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Synjardy szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktátacidózis kómához vezethet.

Diabéteszes ketoacidózis, ritkán fordul elő (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

A diabéteszes ketoacidózis tünetei az alábbiak (lásd a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot):

- a „ketontestek” emelkedett szintje a vizeletben vagy a vérben;
- gyors fogyás;
- hányinger vagy hányás;
- hasi fájdalom;
- rendkívüli szomjúság;
- gyors és mély légvételek;
- zavartság;
- szokatlan aluszékonyság vagy fáradékonyság;
- édeskés szagú lehelet, édes vagy fém íz a szájban, illetve a vizelet vagy verejték furcsa szaga.

Ezek a tünetek a vércukorszinttől függetlenül felléphetnek. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja Önnél a Synjardy-kezelést.

Ha az alábbi mellékhatásokat észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:**Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

Ha a Synjardy-t egy másik vércukorszint csökkentő gyógyszerrel, például szulfanilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazza, akkor a túl alacsony vércukorszint kialakulásának kockázata fokozottá válik. Az alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak a következők:

- reszketés, verejtékezés, nagyfokú szorongás vagy zavartság, szapora szívverés
- rendkívüli éhség, fejfájás

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet, és mit kell tennie, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja. Ha az alacsony vércukorszint tüneteit észleli, akkor egyen szőlőcukortablettát, nagy cukortartalmú édességet vagy igyon gyümölcslevet. Ha lehetséges, mérje meg a vércukorszintjét, és helyezkedjen nyugalomba.

Húgyúti fertőzés, gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

A húgyúti fertőzés tünetei az alábbiak:

- égő érzés vizeletürítéskor
- zavaros vizelet
- kismencedei vagy deréktáji fájdalom (a vesék érintettsége esetén)

Sürgető vagy gyakori vizelési inger a Synjardy hatásmechanizmusából eredően is felléphet, mivel azonban ezek húgyúti fertőzés tünetei is lehetnek, ha ezen tünetek fokozódását észleli, forduljon kezelőorvosához.

Kiszáradás, nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

A kiszáradás jelei – melyek nem jellegzetesek – az alábbiak lehetnek:

- szokatlan szomjúságérzés
- felálláskor jelentkező ájulásérzés vagy szédülés
- ájulás vagy eszméletvesztés

A Synjardy szedése alatt előforduló egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori

- hányinger (émelygés), hányás

- hasmenés vagy hasfájás
- étvágytalanság

Gyakori

- a nemi szervek gombás fertőzése
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet vagy gyakrabban jelentkező vizelési inger
- viszketés
- az ízérzés megváltozása
- szomjúság
- a vérvizsgálatok a vérzsírok (koleszterin) szintjének emelkedésével kapcsolatos eltéréseket mutathatnak

Nem gyakori

- erőlködés vagy fájdalom vizeletürítéskor
- a vérvizsgálatok a veseműködéssel kapcsolatos eltéréseket mutathatnak (kreatinin vagy karbamid)
- a vérvizsgálatok a vörösvértestek mennyiségének (hematokrit) emelkedésével kapcsolatos eltéréseket mutathatnak

Nagyon ritka

- a B12-vitamin szintjének csökkenése a vérben
- kóros májfunkciós tesztek, májgyulladás (hepatitisz)
- bőrpír (eritéma) vagy viszkető kiütés (csalánkiütés)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Synjardy-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy illetéktelen felbontás jelei láthatók rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Synjardy

A készítmény hatóanyagai az empagliflozin és a metformin.

5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid Synjardy 5 mg/850 mg filmtablettánként.

5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid Synjardy 5 mg/1000 mg filmtablettánként.

12,5 mg empagliflozin és 850 mg metformin-hidroklorid Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtablettánként.

12,5 mg empagliflozin és 1000 mg metformin-hidroklorid Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- **Tablettamag:** kukoricakeményítő, kopovidon, vízmentes szilícium-dioxid, magnézium-sztearát
 - **Filmbevonat:** hipromellóz, makrogol 400, titán-dioxid (E171), talkum.
- A Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta és a Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz. A Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta és a Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta fekete vas-oxidot (E172) és vörös vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen a Synjardy külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta sárgásfehér, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta. Egyik oldalán „S5” jelöléssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „850” jelzéssel ellátva. A tablettát 19,2 mm hosszú és 9,4 mm széles.

A Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta barnássárga, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta. Egyik oldalán „S5” jelöléssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „1000” jelzéssel ellátva. A tablettát 21,1 mm hosszú és 9,7 mm széles.

A Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta halvány rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta. Egyik oldalán „S12” jelöléssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „850” jelzéssel ellátva. A tablettát 19,2 mm hosszú és 9,4 mm széles.

A Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta sötét barnáslila, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta. Egyik oldalán „S12” jelöléssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „1000” jelzéssel ellátva. A tablettát 21,1 mm hosszú és 9,7 mm széles.

A tablettát PVC/PVDC/alumínium adagonként perforált buborékcsomagolásban kerül forgalomba. Csomagolási egységei 10 × 1, 14 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1 és 100 × 1 filmtablettát, gyűjtőcsomagolásai 120 db-os (2 db 60 × 1), 180 db-os (2 db 90 × 1) illetve 200 db-os (2 db 100 × 1) filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

Gyártó

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Hrvatska

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

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

România

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorokat 2-es típusú cukorbetegéknél alkalmazzák diéta és testmozgás mellett önmagukban vagy egyéb diabétesz gyógyszerekkel kombinálva.

2016 márciusában a kanagliflozin forgalomba hozatali engedély jogosultja arról értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált, folyamatban lévő, a kardiovaszkuláris eseményekkel kapcsolatos, CANVAS elnevezésű vizsgálatban a placebohoz képest a kanagliflozinnal kezelt alanyoknál az alsó végtagi amputációk száma hozzávetőleg megkétszereződött. Ezenfelül a vesével kapcsolatosan folyamatban lévő, a CANVAS-hoz hasonló populációt tanulmányozó CANVAS-R vizsgálat elemzése számbeli kiegyensúlyozatlanságot mutatott az amputációs eseményeket illetően.

Az Európai Gyógyszerügynökség által kapott információkon felül a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatok független adatfigyelő bizottsága (IDMC), amely hozzáfér valamennyi, a titkosítás alól feloldott, kardiovaszkuláris kimeneteli és biztonságossági adathoz, azt javasolta, hogy folytassák a vizsgálatot, tegyenek intézkedéseket a lehetséges kockázat minimalizálása érdekében, és megfelelően tájékoztassák a résztvevőket erről a kockázatról.

Az Európai Bizottság 2016. április 15-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett; felkérték a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára kifejtett hatást, hogy vizsgálja meg, hogy ez egy osztály probléma-e, és 2017. március 31-ig fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e, valamint szükség van-e időszakos intézkedésekre az ilyen gyógyszerek biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

2016. május 2-án az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) adtak ki az egészségügyi szakemberek részére, miszerint egy kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatban az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk előfordulási gyakorisága kétszer magasabb volt; ezenfelül hangsúlyozták a betegek felvilágosításának szükségességét a rutin megelőző lábápolás fontosságáról. A tájékoztatásban arra is megkérték az egészségügyi szakembereket, hogy mérlegeteljék a kezelés felfüggesztését azoknál a betegeknél, akiknél amputációt megelőző események alakulnak ki.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy az osztályhatás nem zárható ki, mivel valamennyi SGLT2 inhibitor hatásmechanizmusa azonos, az amputáció kockázatának növekedéséhez vezető, lehetséges mechanizmus nem ismert, valamint jelenleg nem azonosítható a háttérben olyan ok, amely kizárólag a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekre lenne specifikus. Ennek következtében az Európai Bizottság 2016. július 6-án a jelen eljárás kiterjesztését kérte az SGLT2 inhibitorok osztályába tartozó, valamennyi engedélyezett készítményre.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Az összes rendelkezésre álló adat mérlegelését követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a CANVAS és a CANVAS-R vizsgálatokban előforduló amputációkra vonatkozó, egyre több adat megerősíti a fokozott amputációs kockázatot a kanagliflozin alkalmazásával kapcsolatosan; nem valószínű, hogy az amputációs kockázatban a placebohoz képest a kanagliflozin kapcsán megfigyelt különbség véletlen egybeesés lenne. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.

A PRAC ezenfelül azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérben jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a

kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető. Az osztály minden tagjának azonos a hatásmódja, és nem létezik olyan igazolt háttérmechanizmus, amely a kanagliflozinra specifikus lenne. Ezért még nem világos az a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve.

A PRAC megjegyezte, hogy eddig csupán a kanagliflozin esetében vált nyilvánvalóvá a fokozott amputációs kockázat, azonban a dapagliflozinnal még folyamatban van egy nagy méretű kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálat (DECLARE), és az amputációs eseményeket nem jegyezték fel szisztematikusan az empagliflozinnal végzett, már befejezett kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatban. Így jelenleg nem lehet megállapítani, hogy a fokozott amputációs kockázat osztályhatás-e vagy sem.

Ezért az összes benyújtott adat vizsgálatát követően, a fentiek tükrében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a fent felsorolt készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad, azonban úgy vélte, hogy indokolt valamennyi, engedélyezett SGLT2 inhibitor termék tájékoztatójának módosítása, az alsó végtagi amputációk kockázatáról szóló információk beillesztésével, valamint további farmakovigilanciái tevékenységek, amelyeknek szerepelniük kell a kockázatkezelési tervben. A CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokat 2017-ben, a CREDENCE és DECLARE vizsgálatokat pedig 2020-ban tervezik befejezni. Ezen vizsgálatok végleges elemzése a titkosítás feloldását követően további információkkal szolgál az SGLT2 inhibitorok előnyeiről és kockázatairól, különösen az alsó végtagi amputációk kockázatáról.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást az A. mellékletben felsorolt készítmények vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, a 2-es típusú cukorbetegség miatt SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknél az alsó végtagi amputáció kockázatával kapcsolatos adatok összességét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokból az amputációra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok megerősítik, hogy a kanagliflozin kezelés hozzájárulhat az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk fokozott kockázatához.
- A PRAC továbbá azon a véleményen volt, hogy a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve, még nem világos.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérben jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető.
- A PRAC megállapította, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az ilyen eseményekre vonatkozó adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.
- A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy a kockázat egy potenciális osztályhatás lehet.
- Mivel az eseményekhez potenciálisan hozzájáruló, általános amputációs kockázati tényezőkön felül nem lehetett specifikus kockázati tényezőket azonosítani, a PRAC azt javasolta, hogy az amputáció megelőzése céljából általános tanácsként fel kell hívni a betegek figyelmét a rutin megelőző lábápolásra és a megfelelő hidráltás fenntartására.

- A PRAC ezért azon a véleményen volt, hogy az alsó végtagi amputáció kockázatát valamennyi, az A mellékletben felsorolt készítmény terméktájékoztatójába bele kell foglalni egy figyelmeztetéssel együtt, amely hangsúlyozza az egészségügyi szakemberek és a betegek számára a rutin megelőző lábápolás fontosságát. A kanagliflozinra vonatkozó figyelmeztetés azt az információt is tartalmazza, hogy az amputációt megelőző események jelentkezése esetén mérlegelhető a kezelés felfüggesztése. A kanagliflozin esetében az alsó végtagi (főként lábujj) amputációkat gyógyszer-mellékhatásként is beillesztették a terméktájékoztatóba.
- A PRAC továbbá úgy vélte, hogy további információkat kell gyűjteni az amputációs eseményekről a klinikai vizsgálatokban megfelelő esettanulmány formanyomtatványokkal, a forgalomba hozatal utáni eseteknél utánkövető kérdőívekkel, az amputációt megelőző eseményekre vonatkozóan gyakori MedDRA preferált kifejezés listák alkalmazásával, valamint nagy méretű vizsgálatok, köztük kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok, megfelelő metaanalízisei révén. Minden kockázatkezelési tervet ennek megfelelően kell frissíteni, amelyhez a megfelelő módosítást az Európai Bizottság határozatát követő egy hónapon belül kell benyújtani.

Ennek eredményeképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az A mellékletben felsorolt, SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai, valamint a kockázatkezelési terve foglalandó, további farmakovigilanciái tevékenységek mellett.

Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a fent felsorolt, és az A. mellékletben megtalálható gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása indokolt, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért az Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.