

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película brancos amarelados, ovais, biconvexos, com a impressão “S5” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “850” na outra face (comprimento do comprimido: 19,2 mm, largura do comprimido: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película amarelos acastanhados, ovais, biconvexos, com a impressão “S5” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “1000” na outra face (comprimento do comprimido: 21,1 mm, largura do comprimido: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película brancos rosados, ovais, biconvexos, com a impressão “S12” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “850” na outra face (comprimento do comprimido: 19,2 mm, largura do comprimido: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película roxos acastanhados escuros, ovais, biconvexos, com a impressão “S12” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “1000” na outra face (comprimento do comprimido: 21,1 mm, largura do comprimido: 9,7 mm).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Synjardy é indicado no tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e do exercício

- em doentes insuficientemente controlados com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, em doentes insuficientemente controlados com metformina e estes medicamentos
- em doentes já tratados com a associação de empagliflozina e metformina em comprimidos separados.

Para os resultados de estudos respeitantes a associações, efeitos sobre o controlo glicémico e acontecimentos cardiovasculares, assim como as populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Adultos com função renal normal (TFG  $\geq$  90 ml/min)*

A dose recomendada é de um comprimido duas vezes por dia. A posologia deve ser individualizada com base no regime atual do doente, na eficácia e na tolerabilidade, utilizando a dose diária recomendada de 10 mg ou 25 mg de empagliflozina, mas não excedendo a dose diária máxima recomendada de metformina.

*Em doentes insuficientemente controlados com metformina (em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes)*

Em doentes insuficientemente controlados com metformina em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, a dose inicial recomendada de Synjardy deve fornecer 5 mg de empagliflozina duas vezes por dia (dose diária de 10 mg) e a dose de metformina semelhante à dose que já estava a ser tomada. Em doentes que tolerem uma dose diária total de empagliflozina de 10 mg e necessitem de um melhor controlo da glicemia, a dose pode ser aumentada até uma dose diária total de empagliflozina de 25 mg.

Quando Synjardy é utilizado em associação com uma sulfonilureia e/ou com insulina, pode ser necessária uma dose menor da sulfonilureia e/ou da insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

*Em doentes que mudam de comprimidos de empagliflozina e metformina separados*

Os doentes que mudam de comprimidos de empagliflozina (dose diária total de 10 mg ou 25 mg) e metformina separados para Synjardy devem receber a mesma dose diária de empagliflozina e de metformina que já estavam a tomar ou a dose terapêuticamente apropriada mais próxima de metformina.

Para as diferentes dosagens de metformina, Synjardy está disponível nas apresentações de 5 mg de empagliflozina mais 850 mg de cloridrato de metformina, 5 mg de empagliflozina mais 1.000 mg de cloridrato de metformina, 12,5 mg de empagliflozina mais 850 mg de cloridrato de metformina, e 12,5 mg de empagliflozina mais 1.000 mg de cloridrato de metformina.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não é recomendado ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro. A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de evolução do compromisso renal e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Synjardy, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

Tabela 1: Posologia para doentes com compromisso renal

TFG ml/min	Metformina	Empagliflozina
60-89	A dose máxima diária é de 3000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	A dose máxima diária é de 25 mg.
45-59	A dose máxima diária é de 2000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	Não se deve iniciar tratamento com empagliflozina. A dose deve ser ajustada para a dose diária máxima de 10 mg ou mantida neste valor.
30-44	A dose máxima diária é de 1000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	Não se recomenda o uso de empagliflozina.
<30	A metformina está contraindicada.	Não se recomenda o uso de empagliflozina.

#### *Compromisso hepático*

Este medicamento não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Idosos*

Devido ao seu mecanismo de ação, a diminuição da função renal resulta numa redução da eficácia glicémica da empagliflozina. Dado que a metformina é excretada pelos rins e os doentes idosos são mais passíveis de sofrer de diminuição da função renal, Synjardy deve ser utilizado com prudência nestes doentes. É necessário monitorizar a função renal para ajudar a prevenir a acidose láctica associada à metformina, sobretudo nos doentes idosos (ver secções 4.3 e 4.4). Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, deve ser tido em consideração o aumento do risco de depleção de volume (ver secções 4.4 e 4.8). Devido à experiência terapêutica limitada com empagliflozina em doentes com idade igual ou superior a 85 anos, não é recomendado iniciar a terapêutica nesta população (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Synjardy em crianças e adolescentes dos 0 aos 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Synjardy deve ser tomado duas vezes por dia, às refeições, para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina. Todos os doentes devem continuar a sua dieta com uma distribuição adequada da ingestão de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso devem prosseguir a sua dieta de restrição energética.

Se for esquecida uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Contudo, não deve ser tomada uma dose dupla na mesma altura. Nesse caso, a dose esquecida deve ser omitida.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Pré-coma diabético.
- Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Situações agudas passíveis de alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave, choque.
- Doenças passíveis de causar hipoxia tecidual (sobretudo doença aguda ou agravamento de doença crónica), tais como: insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque.
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.5).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Geral

Synjardy não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1.

#### Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos potencialmente fatais, em ensaios clínicos e no período pós comercialização, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo a empagliflozina. Em alguns casos, a condição apresentada foi atípica, tendo-se apenas observado um aumento moderado dos valores glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável de ocorrer CAD com doses mais elevadas de empagliflozina.

É necessário considerar o risco de cetoacidose diabética na eventualidade de ocorrerem sintomas inespecíficos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dores abdominais, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser imediatamente examinados para verificar a eventual presença de cetoacidose, independentemente dos níveis glicémicos.

Nos doentes em que se suspeitar ou diagnosticar CAD, o tratamento com empagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido nos doentes hospitalizados para a realização de cirurgias major ou devido a patologias agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com empagliflozina pode ser reiniciado assim que o estado do doente tenha estabilizado.

Antes de iniciar empagliflozina, deve ter-se em atenção eventuais fatores na história clínica do doente que possam aumentar a predisposição para cetoacidose.

Os doentes que podem correr maior risco de sofrer CAD são os doentes com baixa reserva funcional de células beta (p. ex., doentes com diabetes tipo 2 com valores baixos de peptídeo C, com diabetes autoimune latente do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com patologias que impliquem restrições no consumo de alimentos ou desidratação grave, doentes com doses de insulina reduzidas e doentes com maiores necessidades de insulina devido a problemas médicos agudos, cirurgia ou abuso de álcool. Nestes doentes, os inibidores do SGLT2 devem ser usados com precaução.

Não se recomenda recomeçar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido inequivocamente identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia de empagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas, pelo que a empagliflozina não deve ser utilizada no tratamento destes doentes. Dados limitados de

ensaios clínicos sugerem que é frequente ocorrer CAD quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

#### Acidose láctica

A acidose láctica é, uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, doença cardiorrespiratória, ou sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINEs) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica, (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue, (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

#### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só deve ser retomada pelo menos 48 horas após o procedimento, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

#### Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. Synjardy está contraindicado em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompido na presença de situações que alterem a função renal, ver secção 4.3.

#### Função cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca correm maior risco de sofrer hipoxia e insuficiência renal. Nos doentes com insuficiência cardíaca crónica estável, Synjardy pode ser utilizado com monitorização regular das funções cardíaca e renal. No caso dos doentes com insuficiência cardíaca aguda e instável, Synjardy está contraindicado devido ao componente metformina (ver secção 4.3).

#### Lesão hepática

Foram notificados casos de lesão hepática com empagliflozina em ensaios clínicos. Não foi estabelecida uma relação causa-efeito entre a empagliflozina e as lesões hepáticas.

#### Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento de uma cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

#### Risco de depleção de volume

Devido ao mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode causar uma ligeira diminuição da tensão arterial (ver secção 5.1). É,

portanto, necessária precaução em doentes para quem uma redução da tensão arterial, induzida pela empagliflozina, possa constituir um risco, tais como doentes com patologia cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva com antecedentes de hipotensão, ou doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

No caso de doentes a tomar Synjardy em estados que possam originar perda de líquidos (p. ex., doença gastrointestinal), é recomendada uma monitorização rigorosa da volemia (p. ex., exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e dos eletrólitos. A interrupção temporária do tratamento com Synjardy deve ser considerada até que a perda de líquidos seja corrigida.

#### Infeções do trato urinário

Num conjunto de ensaios clínicos com dupla ocultação controlados por placebo, com uma duração de 18 a 24 semanas, a frequência global de infeção do trato urinário, notificada como acontecimento adverso, foi mais elevada em doentes tratados com empagliflozina 10 mg com terapêutica de base com metformina do que nos doentes tratados com placebo ou com empagliflozina 25 mg e terapêutica de base com metformina (ver secção 4.8). A frequência de infeções complicadas do trato urinário (incluindo infeções graves do trato urinário, pielonefrite ou urosepsis) foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina e com placebo. No entanto, a interrupção temporária do tratamento deve ser considerada em doentes com infeções complicadas do trato urinário.

#### Amputações dos membros inferiores

Observou-se um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (sobretudo de dedos dos pés) em estudos clínicos de longa duração que estão a ser realizados com um outro inibidor do SGLT2. Não se sabe se tal observação se trata de um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina a ter com os pés.

#### Hematócrito elevado

Foi observada elevação do hematócrito no tratamento com empagliflozina (ver secção 4.8)

#### Idosos

O efeito da empagliflozina sobre a excreção urinária de glicose encontra-se associado a diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação. Os doentes com idade igual ou superior a 75 anos poderão estar em maior risco de sofrer depleção de volume. Assim, deve ser dada atenção especial ao volume ingerido em caso de administração concomitante com medicamentos que possam levar a depleção de volume (por ex. diuréticos, inibidores da ECA). A experiência terapêutica em doentes com idade igual ou superior a 85 anos é limitada. Não é recomendado iniciar terapêutica nesta população (ver secção 4.2).

#### Insuficiência cardíaca

A experiência nas classes I e II da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada e não existe experiência de estudos clínicos com a empagliflozina nas classes III e IV da NYHA. No estudo EMPA-REG OUTCOME, 10,1% dos doentes apresentavam insuficiência cardíaca no início do estudo. A redução da morte cardiovascular nestes doentes foi consistente com o observado na população global do estudo.

#### Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação, os doentes tratados com Synjardy obterão um resultado positivo para glicose na urina.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A administração concomitante de doses múltiplas de empagliflozina e metformina não altera significativamente a farmacocinética da empagliflozina ou da metformina em indivíduos saudáveis.

Não foram realizados estudos de interação com Synjardy. As afirmações que se seguem refletem a informação disponível sobre cada uma das substâncias ativas.

## Empagliflozina

### Interações farmacodinâmicas

#### *Diuréticos*

Dado que Synjardy contém empagliflozina, pode aumentar o efeito diurético das tiazidas e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

#### *Insulina e secretagogos de insulina*

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Por conseguinte, pode ser necessária uma dose menor de insulina ou do secretagogo de insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia quando utilizado em associação com a empagliflozina (ver secções 4.2 e 4.8).

### Interações farmacocinéticas

#### *Efeitos de outros medicamentos sobre a empagliflozina*

Os dados *in vitro* sugerem que a via metabólica primária da empagliflozina em seres humanos é a glucuronidação, pelas uridina-5'-difosfato-glucuronil-transferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7. A empagliflozina é um substrato dos transportadores da recaptação humanos OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não dos OAT1 e OCT2. A empagliflozina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

A administração concomitante de empagliflozina com probenecida, um inibidor das enzimas UGT e do OAT3, resultou num aumento de 26% das concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de empagliflozina e de 53% da área sob a curva concentração-tempo (AUC). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

O efeito da indução das UGT sobre a empagliflozina não foi investigado. O tratamento concomitante com indutores conhecidos das enzimas UGT deve ser evitado devido ao risco potencial de diminuição da eficácia.

Num estudo de interação com gemfibrozil, um inibidor *in vitro* dos transportadores OAT3 e OATP1B1/1B3, a  $C_{max}$  da empagliflozina aumentou em 15% e a AUC em 59%, após administração concomitante. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A inibição dos transportadores OATP1B1/1B3 pela administração concomitante com rifampicina resultou num aumento de 75% da  $C_{max}$  e de 35% da AUC da empagliflozina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A exposição à empagliflozina foi semelhante com e sem administração concomitante com verapamilo, um inibidor da P-gp, o que indica que a inibição da P-gp não tem qualquer efeito clinicamente relevante sobre a empagliflozina.

Estudos de interação sugerem que a farmacocinética da empagliflozina não foi influenciada pela administração concomitante com metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamilo, ramipril, sinvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

#### *Efeitos da empagliflozina sobre outros medicamentos*

Com base nos estudos *in vitro*, a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. A empagliflozina não inibe as isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, ou UGT2B7. Por conseguinte, são consideradas pouco prováveis interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas do CYP450 e da UGT com a empagliflozina e substratos destas enzimas administrados concomitantemente.



A empagliflozina não inibe a P-gp em doses terapêuticas. Com base em estudos *in vitro*, considera-se pouco provável que a empagliflozina cause interações com medicamentos que sejam substratos da glicoproteína-P. A administração concomitante de digoxina, um substrato da P-gp, com empagliflozina resultou num aumento de 6% da AUC e de 14% da  $C_{max}$  da digoxina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

*In vitro*, a empagliflozina não inibe transportadores da recaptção humanos, tais como o OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes e, como tal, consideram-se pouco prováveis as interações medicamentosas com substratos destes transportadores da recaptção.

Estudos de interação, realizados com voluntários saudáveis, sugerem que a empagliflozina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, sinvastatina, varfarina, ramipril, digoxina, diuréticos e contraceptivos orais.

### Metformina

#### Utilização concomitante não recomendada

#### *Álcool*

A intoxicação alcoólica aguda está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático

#### *Medicamentos catiónicos*

As substâncias catiónicas eliminadas por secreção tubular renal (p. ex., cimetidina) podem interagir com a metformina ao competir pelos sistemas de transporte nos túbulos renais que têm em comum.

#### *Agentes de contraste iodados*

A utilização de metformina tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só deve ser retomada pelo menos 48 horas após o procedimento, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.4.

#### Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização regular da função renal.

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma ação hiperglicemiante intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com estes medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento antidiabético durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

#### *Insulina e secretagogos de insulina*

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Por conseguinte, pode ser necessária uma dose menor de insulina ou do secretagogo de insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia quando utilizado em associação com a metformina (ver secções 4.2 e 4.8).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização deste medicamento ou de empagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram que a empagliflozina atravessa a placenta durante a fase final da gestação, de forma muito limitada, mas não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento embrionário precoce. No entanto, os estudos em animais revelaram

efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal. Uma quantidade limitada de dados sugere que o uso de metformina em mulheres grávidas não está associado a um aumento do risco de malformações congénitas. Estudos em animais com a associação de empagliflozina e metformina ou com metformina em monoterapia demonstraram toxicidade reprodutiva apenas com doses de metformina mais elevadas (ver secção 5.3).

Quando a doente planeia engravidar e durante a gravidez recomenda-se que a diabetes não seja tratada com este medicamento, devendo ser utilizada insulina para manter os níveis glicémicos tão próximos do normal quanto possível, para reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis glicémicos anormais.

#### Amamentação

A metformina é excretada no leite humano. Não foram evidenciados efeitos em recém-nascidos/lactentes amamentados por mulheres sujeitas ao tratamento. Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre a excreção de empagliflozina no leite. Os dados disponíveis em animais mostraram excreção de empagliflozina e de metformina no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não foi estudado o efeito deste medicamento ou de empagliflozina na fertilidade humana. Os estudos em animais com empagliflozina e metformina não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Synjardy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções de modo a evitar a hipoglicemia ao conduzir e utilizar máquinas, principalmente quando Synjardy é utilizado em associação com uma sulfonilureia e/ou insulina.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Foi tratado um total de 12.245 doentes com diabetes tipo 2 em estudos clínicos para avaliar a segurança da empagliflozina em terapêutica de associação com metformina; destes, 8.199 foram tratados com empagliflozina em associação com metformina ou em associação com metformina e uma sulfonilureia, pioglitazona ou insulina.

Os ensaios controlados com placebo, de dupla ocultação e com 18 a 24 semanas de exposição incluíram 3.456 doentes, dos quais 1.271 foram tratados com empagliflozina 10 mg em terapêutica de associação com metformina e 1.259 com empagliflozina 25 mg em terapêutica de associação com metformina. Os acontecimentos adversos notificados com mais frequência nos ensaios clínicos foram hipoglicemia associada a insulina e/ou sulfonilureias, infeções do trato urinário, infeções do trato genital e micção aumentada (ver descrição de efeitos secundários selecionados). Relativamente aos efeitos secundários dos componentes individuais, não se identificaram mais reações adversas nos ensaios clínicos com empagliflozina em terapêutica de associação com metformina.

#### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas são apresentadas por frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas notificadas em estudos controlados com placebo

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>
<i>Infeções e infestações</i>		Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais <sup>1, 2</sup> Infeção do trato urinário <sup>1, 2</sup>			
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureias ou insulina) <sup>1</sup>	Sede <sup>2</sup>		Cetoacidose diabética <sup>a, b</sup>	Acidose láctica <sup>3</sup> Deficiência em vitamina B12 <sup>3, 4</sup>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Perturbações do paladar <sup>3</sup>			
<i>Vasculopatias</i>			Depleção de volume <sup>1, 2</sup>		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Sintomas gastrointestinais <sup>3, 5</sup>				
<i>Afeções hepatobiliares</i>					Anomalias dos testes da função hepática <sup>3</sup> Hepatite <sup>3</sup>
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Prurido (generalizado) <sup>2, 3</sup>			Eritema <sup>3</sup> Urticária <sup>3</sup>
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Micção aumentada <sup>1, 2</sup>	Disúria <sup>2</sup>		
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento dos lípidos séricos <sup>2, c</sup>	Aumento do nível sanguíneo de creatinina/Diminuição da taxa de filtração glomerular <sup>1</sup> Aumento do hematócrito <sup>2, d</sup>		

<sup>1</sup>Ver subsecções abaixo para informação adicional

<sup>2</sup> Reações adversas identificadas com empagliflozina em monoterapia

<sup>3</sup> Reações adversas identificadas com metformina em monoterapia

<sup>4</sup> O tratamento a longo prazo com metformina foi associado a uma diminuição da absorção de vitamina B12, o que muito raramente pode resultar em deficiência em vitamina B12 clinicamente significativa (p. ex., anemia megaloblástica)

<sup>5</sup> Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem com mais frequência durante o início da terapêutica, desaparecendo espontaneamente na maioria dos casos.

<sup>a</sup> informações derivadas da experiência pós-comercialização

<sup>b</sup> ver secção 4.4

<sup>c</sup> As alterações médias face ao valor inicial para o hematócrito foram de 3,6% e 4,0% para a empagliflozina 10 mg e 25 mg, respetivamente, quando comparados com 0% para o placebo. No estudo EMPA-REG Outcome, os valores do hematócrito regressaram aos valores basais após um período de seguimento de 30 dias após a interrupção do tratamento.

<sup>d</sup> Os aumentos percentuais médios face ao valor basal para a empagliflozina 10 mg e 25 mg versus o placebo foram, respetivamente, de 5,0% e 5,2% versus 3,7% para o colesterol total; 4,6% e 2,7% versus -0,5% para o colesterol-HDL; 9,1% e 8,7% versus 7,8% para o colesterol LDL; 5,4% e 10,8% versus 12,1% para os triglicéridos.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Hipoglicemia

A frequência da hipoglicemia dependeu da terapêutica de base nos estudos respetivos e foi semelhante com empagliflozina e com placebo em terapêutica de associação com metformina, em terapêutica de associação com linagliptina e metformina, para a associação de empagliflozina com metformina em doentes sem tratamento anterior em comparação com os doentes tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais e como um adjuvante da terapêutica padrão. Foi observado um aumento da frequência quando a empagliflozina foi utilizada em terapêutica de associação com metformina e uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 16,1%; empagliflozina 25 mg: 11,5% e placebo: 8,4%), ou como terapêutica de associação com metformina e insulina (empagliflozina 10 mg: 31,3%; empagliflozina 25 mg: 36,2% e placebo: 34,7%).

#### *Hipoglicemia grave (acontecimentos que exigem tratamento)*

A frequência global de doentes com acontecimentos hipoglicémicos *major* foi baixa (< 1%) e semelhante com empagliflozina e com placebo em terapêutica de associação com metformina, e para a associação de empagliflozina com metformina em doentes sem tratamento anterior em comparação com os doentes tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais como adjuvante da terapêutica padrão. Os acontecimentos hipoglicémicos importantes ocorreram em 0,5%, 0% e 0,5% dos doentes tratados com empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg e com placebo quando utilizados em associação com metformina e insulina, respetivamente. Nenhum doente sofreu acontecimentos hipoglicémicos *major* na associação com metformina e uma sulfonilureia e em terapêutica de associação com linagliptina e metformina.

#### Infeção do trato urinário

A frequência global de acontecimentos adversos de infeção do trato urinário foi maior em doentes tratados com metformina que receberam empagliflozina 10 mg (8,8%) do que nos que receberam empagliflozina 25 mg (6,6%) ou placebo (7,8%). Tal como para o placebo, a infeção do trato urinário foi notificada mais frequentemente para a empagliflozina em doentes com antecedentes de infeções crónicas ou recorrentes do trato urinário. A intensidade das infeções do trato urinário (ou seja, ligeira, moderada, grave) foi semelhante à verificada com placebo. Os acontecimentos de infeção do trato urinário foram notificados mais frequentemente com empagliflozina 10 mg do que com placebo nas doentes do sexo feminino, mas o mesmo não aconteceu com empagliflozina 25 mg. A frequência das infeções do trato urinário foi baixa entre os doentes do sexo masculino, tendo estado equilibrada entre os grupos de tratamento.

#### Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais

A monilíase vaginal, a vulvovaginite, a balanite e outras infeções genitais foram notificadas com maior frequência em doentes tratados com metformina que receberam empagliflozina 10 mg (4,0%) e empagliflozina 25 mg (3,9%) do que com o placebo (1,3%), tendo sido notificadas mais frequentemente com empagliflozina em comparação com placebo em doentes do sexo feminino. A diferença em termos de frequência foi menos pronunciada em doentes do sexo masculino. As infeções do aparelho genital foram de intensidade ligeira a moderada, não tendo qualquer delas sido de intensidade grave.

#### Micção aumentada

Tal como era de esperar devido ao seu mecanismo de ação, a micção aumentada (avaliada segundo os termos predefinidos, que incluem polaquiúria, poliúria e nictúria) foi observada com maior frequência em doentes tratados com metformina que receberam empagliflozina 10 mg (3,0%) e empagliflozina 25 mg (2,9%) em comparação com placebo (1,4%), em terapêutica de associação com metformina. A micção aumentada foi em geral de intensidade ligeira a moderada. A frequência de notificações de nictúria foi comparável entre placebo e empagliflozina (< 1%).

### Depleção de volume

A frequência global de depleção de volume (incluindo os termos pré-definidos: tensão arterial [em ambulatório] diminuída, tensão arterial sistólica diminuída, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope) nos doentes tratados com metformina que receberam empagliflozina foi baixa: 0,6% com empagliflozina 10 mg, 0,3% com empagliflozina 25 mg e 0,1% com placebo. O efeito da empagliflozina sobre a excreção urinária de glicose encontra-se associado a diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação dos doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Nos doentes com idade igual ou superior a 75 anos foram notificados acontecimentos de depleção de volume num só doente tratado com empagliflozina 25 mg em terapêutica de associação com metformina.

### Aumento do nível sanguíneo de creatinina/ Diminuição da taxa de filtração glomerular

As frequências globais dos doentes com aumento do nível sanguíneo de creatinina e com diminuição da taxa de filtração glomerular foram semelhantes entre a empagliflozina e o placebo em associação com metformina (o nível sanguíneo de creatinina aumentou: empagliflozina 10 mg 0,5%; empagliflozina 25 mg 0,1%; placebo 0,4%; a taxa de filtração glomerular diminuiu: empagliflozina 10 mg 0,1%; empagliflozina 25 mg 0%; placebo 0,2%).

Os aumentos iniciais da creatinina e as diminuições iniciais das taxas de filtração glomerular estimadas nos doentes tratados com empagliflozina como terapêutica de associação com metformina foram geralmente transitórias durante o tratamento contínuo, ou reversíveis após a interrupção do tratamento com o medicamento.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

#### Empagliflozina

Em estudos clínicos controlados, doses únicas até 800 mg de empagliflozina (equivalentes a 32 vezes a dose diária máxima recomendada) em voluntários saudáveis e doses múltiplas diárias até 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 vezes a dose diária máxima recomendada) em doentes com diabetes tipo 2 não revelaram qualquer toxicidade. A empagliflozina fez aumentar a excreção de glicose na urina, com conseqüente aumento do volume de urina. O aumento observado do volume urinário não foi dependente da dose e não é clinicamente significativo. Não há experiência com doses superiores a 800 mg em seres humanos.

#### Metformina

Não foi observada hipoglicemia com doses de metformina até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica nestas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem causar acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

### Terapêutica

Na eventualidade de sobredosagem, o tratamento deve ser iniciado conforme adequado à situação clínica do doente. O método mais eficaz para remover o lactato e a metformina é a hemodiálise. A remoção de empagliflozina por hemodiálise não foi investigada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD20.

#### Mecanismo de ação

Synjardy combina dois medicamentos anti-hiperglicemiantes com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo da glicemia em doentes com diabetes tipo 2: a empagliflozina, um inibidor do cotransportador do sódio-glicose 2 (SGLT2), e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

#### Empagliflozina

A empagliflozina é um inibidor competitivo reversível, altamente potente ( $IC_{50}$  de 1,3 nmol) e seletivo do SGLT2. A empagliflozina não inibe outros transportadores da glicose importantes para o transporte da glicose para os tecidos periféricos, sendo 5.000 vezes mais seletiva para o SGLT2 do que para o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção de glicose no intestino. O SGLT2 apresenta elevada expressão no rim, ao passo que a expressão noutros tecidos é muito reduzida ou inexistente. Como transportador predominante, é responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2 ao reduzir a reabsorção renal da glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicurético depende da glicemia e da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). A inibição do SGLT2 em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia leva a um excesso de excreção de glicose na urina. Para além disso, o início da empagliflozina aumenta a excreção de sódio, resultando numa diurese osmótica e diminuição do volume intravascular.

Em doentes com diabetes tipo 2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e é contínua ao longo do intervalo posológico de 24 horas. O aumento da excreção urinária de glicose manteve-se até ao final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média de aproximadamente 78 g/dia com empagliflozina 25 mg. Este aumento da excreção urinária de glicose provocou uma redução imediata dos níveis plasmáticos de glicose em doentes com diabetes tipo 2.

A empagliflozina melhora a glicemia plasmática em jejum e pós-prandial. O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da via metabólica da insulina, o que contribui para um risco reduzido de hipoglicemia. Foi observada uma melhoria dos marcadores alternativos da função das células beta, incluindo o Modelo de Avaliação da Homeostase- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ). Adicionalmente, a excreção urinária de glicose desencadeia perda calórica, associada a perda de gordura corporal e redução do peso corporal. A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese ligeira, o que poderá contribuir para a diminuição sustentada e moderada da tensão arterial. A glicosúria, natriurese e diurese osmótica observadas com a empagliflozina podem contribuir para a melhoria dos resultados cardiovasculares.

#### Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes, reduzindo tanto a glicose plasmática basal como a glicose plasmática pós-prandial. Como não estimula a secreção de insulina, não provoca hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de 3 mecanismos:

- redução da produção hepática de glicose, ao inibir a gluconeogénese e a glicogenólise,
- ao nível do músculo, pelo aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e a utilização de glicose periférica,

- atraso da absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese intracelular de glicogénio através da sua ação na glicogénio-sintetase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores da glicose (GLUT) conhecidos até à data.

No ser humano, independentemente da sua ação na glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo lipídico. Foi demonstrado que isto sucede em doses terapêuticas em estudos clínicos controlados a longo prazo ou a médio prazo: a metformina reduz as concentrações de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos.

### Eficácia e segurança clínicas

Tanto a melhoria do controlo glicémico como a redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares são parte integrante do tratamento da diabetes tipo 2.

A eficácia glicémica e os resultados cardiovasculares foram avaliados num total de 10.366 doentes com diabetes tipo 2, que foram tratados em 9 estudos clínicos, de pelo menos 24 semanas de duração, com dupla ocultação e controlados com placebo ou com controlo ativo; destes, 2.950 doentes receberam empagliflozina 10 mg e 3.701 receberam empagliflozina 25 mg como terapêutica de associação com metformina. Destes, 266 ou 264 doentes foram tratados com empagliflozina 10 mg ou 25 mg como associação à metformina e insulina, respetivamente.

O tratamento com empagliflozina em associação com metformina, com ou sem outros medicamentos antidiabéticos (pioglitazona, sulfonilureia, inibidores da DPP-4 e insulina), resultou em melhorias clinicamente relevantes da HbA1c, da glicemia plasmática em jejum (GPJ), do peso corporal e da tensão arterial sistólica e diastólica. A administração de empagliflozina 25 mg permitiu que uma maior proporção de doentes atingisse o objetivo de níveis de HbA1c inferiores a 7% e que um menor número de doentes necessitasse de resgate glicémico, em comparação com empagliflozina 10 mg e com placebo. Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, foram observadas reduções numericamente inferiores da HbA1c com o tratamento com empagliflozina. Um valor de HbA1c inicial mais elevado foi associado a uma maior redução da HbA1c. Para além disso, a empagliflozina como adjuvante da terapêutica padrão diminuiu a mortalidade cardiovascular nos doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.

#### *Empagliflozina em terapêutica de associação com metformina, sulfonilureia e pioglitazona*

A empagliflozina utilizada em terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, ou pioglitazona com ou sem metformina resultou em reduções estatisticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) da HbA1c e do peso corporal, em comparação com o placebo (Tabela 3). Adicionalmente, resultou numa redução clinicamente significativa da GPJ e da tensão arterial sistólica e diastólica, em comparação com o placebo.

Na extensão destes estudos com dupla ocultação e controlo com placebo, as reduções da HbA1c, do peso corporal e da tensão arterial mantiveram-se até à 76ª semana.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos de 24 semanas controlados com placebo

<b>Terapêutica de associação com metformina<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozina</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (média)	7,90	7,94	7,86
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>Doentes (%) que atingiram uma HbA1c &lt; 7% com valor inicial de HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor inicial (média)	79,73	81,59	82,21
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>TAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valor inicial (média)	128,6	129,6	130,0
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Terapêutica de associação com metformina e uma sulfonilureia<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozina</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (média)	8,15	8,07	8,10
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Doentes (%) que atingiram uma HbA1c &lt; 7% com valor inicial de HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor inicial (média)	76,23	77,08	77,50



Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>TAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valor inicial (média)	128,8	128,7	129,3
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Terapêutica de associação com pioglitazona + metformina<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozina</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (média)	8,15	8,07	8,10
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
<b>Doentes (%) que atingiram uma HbA1c &lt; 7% com valor inicial de HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor inicial (média)	79,45	79,44	80,98
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
<b>TAS (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Valor inicial (média)	125,5	126,3	126,3
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

<sup>a</sup> Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

<sup>b</sup> Análise por subgrupos de doentes com terapêutica de base adicional com metformina (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Média ajustada ao valor inicial

<sup>2</sup> Não avaliado em termos de significância estatística como parte do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

<sup>3</sup> LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

\* valor de  $p < 0,0001$

\*\* valor de  $p < 0,01$

### *Empagliflozina em associação com metformina em doentes sem tratamento anterior*

Efetuiu-se um estudo de desenho factorial, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e a segurança de empagliflozina em doentes sem tratamento anterior. O tratamento com empagliflozina em associação com metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1000 mg; 12,5 mg e 500 mg, e 12,5 mg e 1000 mg administrados duas vezes ao dia) resultou em melhorias estatisticamente significativas da HbA1c (Tabela 4) e conduziu a reduções maiores da GPJ (em comparação com os componentes individuais) e do peso corporal (em comparação com metformina).

Tabela 4: Resultados de eficácia às 24 semanas comparando empagliflozina em associação com metformina com os componentes individuais<sup>a</sup>

	Empagliflozina 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozina 25 mg <sup>b</sup>			Metformina <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	No Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	No Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Basal (média)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Varição face a valor basal <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparação com empa (IC 95%) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Comparação com met (IC 95%) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozina

<sup>1</sup> média ajustada em função do valor basal

<sup>a</sup> As análises foram realizadas sobre o conjunto completo de análise (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (OC)

<sup>b</sup> Administrada diariamente em duas doses iguais quando administrada em conjunto com metformina

<sup>c</sup> Administrada diariamente em duas doses iguais

\* $p \leq 0,0062$  para HbA1c

### *Empagliflozina em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina*

Nos doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg, o tratamento, tanto com empagliflozina 10 mg como com 25 mg, resultou em reduções estatisticamente significativas ( $<0,0001$ ) da HbA1c e do peso corporal em comparação com placebo (Tabela 5). Além disso, resultou em diminuições clinicamente significativas da GPJ e da pressão arterial sistólica e diastólica em comparação com placebo.

Tabela 5. Resultados de eficácia de um estudo de 24 semanas controlado com placebo em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg

<b>Terapêutica de associação com metformina e linagliptin 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozina<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valor inicial (média)	7,96	7,97	7,97
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Diferença relativamente ao placebo (IC 95%)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Doentes (%) que atingiram uma HbA1c &lt;7% com valor inicial de HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Peso corporal (kg)<sup>3</sup></b>			
Valor inicial (média)	82,3	88,4	84,4
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Diferença relativamente ao placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>TAS (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Valor inicial (média)	130,1	130,4	131,0
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Média ajustada ao valor inicial

<sup>2</sup> Não avaliada quanto à significância estatística; não fez parte do procedimento sequencial de análise para os resultados finais

<sup>3</sup> O modelo MMRM aplicado ao FAS (OC) incluiu a HbA1c inicial, a TFGc (MDRD) inicial, a região geográfica, a consulta, o tratamento e a interação entre consulta e tratamento. Quanto ao peso, incluiu-se o peso inicial.

<sup>4</sup> O modelo MMRM incluiu a TAS inicial e a HbA1c como covariáveis lineares e a TFGc inicial, a região geográfica, o tratamento, a consulta e a interação entre consulta e tratamento como efeitos fixos.

<sup>5</sup> Os doentes aleatoriamente atribuídos ao grupo placebo estavam a ser tratados com placebo e linagliptina 5 mg com metformina de base

<sup>6</sup> Os doentes aleatoriamente atribuídos aos grupos de empagliflozina 10 mg ou 25 mg estavam a ser tratados com empagliflozina 10 mg ou 25 mg e linagliptina 5 mg com metformina de base

\* valor de  $p < 0,0001$

Num subgrupo pré-especificado de doentes com HbA1c inicial igual ou superior a 8,5%, a redução da HbA1c em relação ao valor basal foi de -1,3% com empagliflozina 10 mg ou 25 mg às 24 semanas ( $p < 0,0001$ ) em comparação com placebo.

#### Dados de 24 meses de empagliflozina em associação com metformina, em comparação com glimepirida

Num estudo que comparou a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg *versus* glimepirida (até 4 mg por dia) em doentes com controlo glicémico inadequado com metformina em monoterapia, o tratamento diário com empagliflozina originou uma redução superior da HbA1c (Tabela 6), e uma redução clinicamente significativa da GPJ, em comparação com a glimepirida. O tratamento diário com empagliflozina resultou numa redução estatisticamente significativa do peso corporal e da tensão

arterial sistólica e diastólica e numa menor proporção de doentes com episódios hipoglicémicos, em comparação com a glimepirida, com significado estatístico (2,5% para empagliflozina, 24,2% para glimepirida,  $p < 0,0001$ ).

Tabela 6: Resultados de eficácia à 104<sup>a</sup> semana, num estudo controlado com comparador ativo, que comparou a empagliflozina com a glimepirida em associação com metformina<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozina 25 mg</b>	<b>Glimepirida<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (média)	7,92	7,92
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Diferença relativamente à glimepirida <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
<b>Doentes (%) que atingiram uma HbA1c &lt; 7% com valor inicial de HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (média)	82,52	83,03
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Diferença relativamente à glimepirida <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
<b>TAS (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Valor inicial (média)	133,4	133,5
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Diferença relativamente à glimepirida <sup>1</sup> (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0; 4,2)	

<sup>a</sup> Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

<sup>b</sup> Até 4 mg de glimepirida

<sup>1</sup> Média ajustada ao valor inicial

<sup>2</sup> Não avaliado em termos de significância estatística como parte do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

<sup>3</sup> LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

\* valor de  $p < 0,0001$  para não inferioridade e valor de  $p = 0,0153$  para superioridade

\*\* valor de  $p < 0,0001$

#### Associação à terapêutica com insulina

##### *Empagliflozina em terapêutica de associação com doses múltiplas diárias de insulina*

A eficácia e segurança da empagliflozina em associação com doses múltiplas diárias de insulina, com terapêutica concomitante com metformina, foram avaliadas num estudo controlado com placebo com dupla ocultação com a duração de 52 semanas. Durante as primeiras 18 semanas e as últimas 12 semanas, a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para se atingirem níveis pré-prandiais de glicose < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], e níveis pós-prandiais de glicose < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] entre a 19<sup>a</sup> e a 40<sup>a</sup> semanas.

À 18<sup>a</sup> semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c, em comparação com o placebo (Tabela 7).

À 52.<sup>a</sup> semana, o tratamento com empagliflozina resultou numa redução estatisticamente significativa da HbA1c e da insulina administrada, em comparação com o placebo, assim como numa redução do peso corporal.

Tabela 7: Resultados de eficácia às 18<sup>a</sup> e 52<sup>a</sup> semanas num estudo controlado com placebo de empagliflozina em associação com múltiplas doses diárias de insulina, com terapêutica concomitante com metformina

	Placebo	empagliflozina	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) na 18.<sup>a</sup> semana<sup>a</sup></b>			
Valor inicial (média)	8,29	8,42	8,29
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
<b>HbA1c (%) na 52.<sup>a</sup> semana<sup>b</sup></b>			
Valor inicial (média)	8,26	8,43	8,38
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
<b>Doentes (%) que atingiram uma HbA1c &lt; 7% com valor inicial de HbA1c ≥ 7% na 52.<sup>a</sup> semana<sup>b,2</sup></b>	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
<b>Dose de insulina (UI/dia) na 52.<sup>a</sup> semana<sup>b,3</sup></b>			
Valor inicial (média)	91,01	91,77	90,22
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	12,84	0,22	-2,25
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
<b>Peso corporal (kg) na 52.<sup>a</sup> semana<sup>b</sup></b>			
Valor inicial (média)	97,78	98,86	94,93
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

<sup>a</sup>Análise por subgrupos de doentes com terapêutica de base adicional com metformina (FAS, LOCF)

<sup>b</sup>Análise por subgrupos de doentes com terapêutica de base adicional com metformina (doentes que concluíram o estudo sem violações graves do protocolo, LOCF)

<sup>1</sup> Média ajustada ao valor inicial

<sup>2</sup> Não avaliado em termos de significância estatística como parte do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

<sup>3</sup> semanas 19-40: regime de tratamento por objetivos com ajuste de dose de insulina de modo a atingir os níveis pretendidos e pré-definidos de glicose (pré-prandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), pós-prandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\*\* valor de  $p \leq 0,0005$

\*\* valor de  $p < 0,005$

### *Empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal*

A eficácia e segurança da empagliflozina em associação com insulina basal, com uma terapêutica concomitante com metformina, foram avaliadas num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação com a duração de 78 semanas. Durante as primeiras 18 semanas, a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para se atingir um nível de GPJ < 110 mg/dl, nas 60 semanas seguintes.

À 18.<sup>a</sup> semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c. Uma maior proporção de doentes tratados com empagliflozina e com valor inicial de HbA1c  $\geq 7,0\%$  atingiu o objetivo para a HbA1c de < 7% em comparação com placebo (Tabela 8).

À 78.<sup>a</sup> semana, a diminuição da HbA1c e o efeito da empagliflozina em termos da redução da insulina administrada manteve-se. Adicionalmente, o tratamento com empagliflozina resultou numa redução da GPJ, do peso corporal e da tensão arterial.

Tabela 8: Resultados de eficácia às 18<sup>a</sup> e 78<sup>a</sup> semanas, num estudo controlado com placebo de empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal com metformina<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c (%) na semana 18</b>			
Valor inicial (média)	8,02	8,21	8,35
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c (%) na semana 78</b>			
Valor inicial (média)	8,03	8,24	8,29
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
<b>Dose de insulina basal (UI/dia) na semana 78</b>			
Valor inicial (média)	49,61	47,25	49,37
Varição em relação ao valor inicial <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

<sup>a</sup> Análise por subgrupos do conjunto completo de análise (FAS) dos doentes com terapêutica de base adicional com metformina - Preenchido com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

<sup>1</sup> média ajustada ao valor inicial

\* valor de  $p < 0,0001$

\*\* valor de  $p \leq 0,025$

### *Empagliflozina e linagliptina como terapêutica de associação com metformina*

Num ensaio com dupla ocultação em doentes com controlo inadequado da glicemia, o tratamento durante 24 semanas com ambas as dosagens de empagliflozina como linagliptina como terapêutica de associação com metformina proporcionou reduções estatisticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) da HbA1c (variação em relação ao valor inicial de -1,08% para a empagliflozina 10 mg com linagliptina 5 mg, -1,19% para a empagliflozina 25 mg com linagliptina 5 mg, -0,70% para linagliptina 5 mg). Em comparação com a linagliptina 5 mg, ambas as dosagens de empagliflozina com linagliptina 5 mg permitiram reduções estatisticamente significativas da GPJ e da tensão arterial. Ambas as dosagens resultaram em diminuições similares e estatisticamente significativas do peso corporal, expresso em kg e variação percentual. Uma maior proporção de doentes com valor inicial de HbA1c  $\geq 7,0\%$  e

tratados com empagliflozina mais linagliptina atingiram o objetivo para a HbA1c de < 7% em comparação com a linagliptina 5 mg. As reduções clinicamente significativas da HbA1c mantiveram-se durante 52 semanas.

#### Empagliflozina duas vezes por dia versus uma vez por dia em terapêutica de associação com metformina

A eficácia e segurança da empagliflozina duas vezes por dia *versus* uma vez por dia (dose diária de 10 mg e 25 mg), como terapêutica de associação em doentes com controlo insuficiente da glicemia tratados com metformina em monoterapia, foram avaliadas num estudo com dupla ocultação e controlado com placebo com a duração de 16 semanas. Todos os tratamentos com empagliflozina resultaram numa redução estatisticamente significativa da HbA1c relativamente ao valor inicial (média total 7,8%), após 16 semanas, em comparação com o placebo. Os regimes de empagliflozina duas vezes por dia, com terapêutica de base com metformina, levaram a reduções comparáveis da HbA1c *versus* os regimes de uma vez por dia, com uma diferença em termos de tratamento das reduções de HbA1c desde o valor inicial à 16.<sup>a</sup> semana de -0,02% (IC 95% -0,16; 0,13) com a empagliflozina 5 mg duas vezes por dia *versus* 10 mg uma vez por dia, e de -0,11% (IC 95% -0,26; 0,03) com empagliflozina 12,5 mg duas vezes por dia *versus* 25 mg uma vez por dia.

#### Resultados cardiovasculares

O estudo EMPA-REG OUTCOME, em dupla ocultação controlado por placebo, comparou as doses agrupadas de empagliflozina 10 mg e 25 mg com placebo, como adjuvante da terapêutica padrão em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. No total, foram tratados 7.020 doentes (empagliflozina 10 mg: 2.345; empagliflozina 25 mg: 2.342; placebo: 2.333) e seguidos, em média, durante 3,1 anos. A idade média foi de 63 anos, a HbA1 média foi de 8,1% e 71,5% eram do sexo masculino. No início, 74% dos doentes estavam a ser tratados com metformina, 48% com insulina e 43% com uma sulfonilureia. Cerca de metade dos doentes (52,2%) tinham uma TFGe de 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

À semana 12, foi observada uma melhoria da média ajustada (EP) na HbA1c quando comparada com a basal de 0,11% (0,02) no grupo do placebo e 0,65% (0,02) e 0,71% (0,02) nos grupos de empagliflozina 10 mg e 25 mg. Após as primeiras 12 semanas, o controlo glicémico foi otimizado de forma independente do tratamento sob investigação. Assim, o efeito encontrava-se atenuado à semana 94, com uma melhoria da média ajustada (EP) da HbA1c de 0,08% (0,02) no grupo do placebo, e 0,50% (0,02) e 0,55 (0,02) nos grupos da empagliflozina 10 mg e 25 mg.

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução do *endpoint* principal composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal e acidente vascular cerebral não-fatal. Este efeito do tratamento deveu-se a uma redução significativa na morte cardiovascular sem alterações significativas no enfarte do miocárdio não-fatal e no acidente vascular cerebral não-fatal. A diminuição da morte cardiovascular foi comparável entre a empagliflozina 10 mg e 25 mg (Figura 1) e confirmada pela melhoria da sobrevivência global (Tabela 9).

A eficácia na prevenção da mortalidade cardiovascular não foi estabelecida de forma conclusiva nos utilizadores de inibidores da DPP-4 ou em doentes de etnia negra, uma vez que a representação destes grupos no estudo EMPA-REG OUTCOME foi limitada.

Tabela 9: Efeito do tratamento no *endpoint* principal composto, nos seus componentes e na mortalidade<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozina <sup>b</sup>
N	2.333	4.687
<b>Tempo até ao primeiro acontecimento de morte CV, EM não-fatal, ou AVC não-fatal) N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valor de p para superioridade		0,0382
<b>Morte CV N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valor de p		<0,0001
<b>EM não-fatal N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valor de p		0,2189
<b>AVC não-fatal N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valor de p		0,1638
<b>Mortalidade global N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valor de p		<0,0001
<b>Mortalidade não-CV N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, EM = enfarte do miocárdio

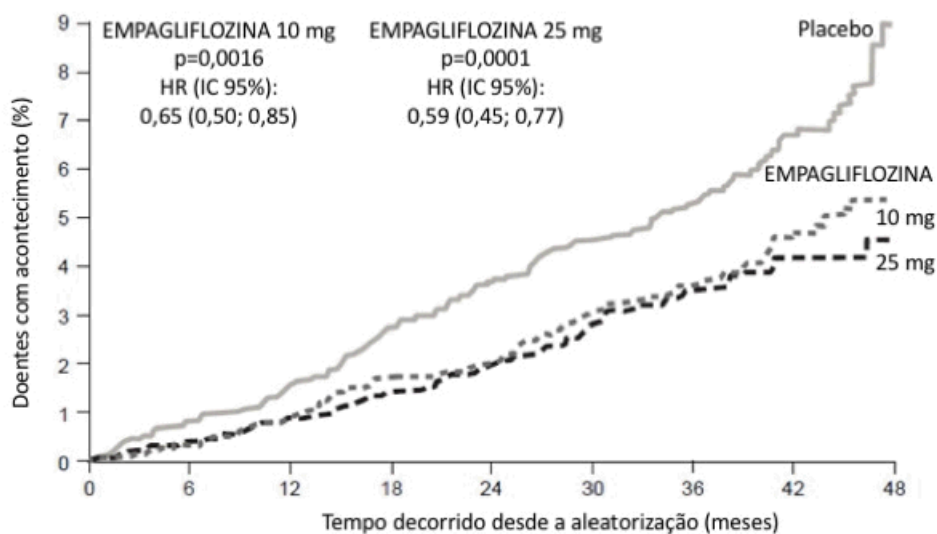
<sup>a</sup> Conjunto tratado (CS), ou seja, os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo

<sup>b</sup> Doses agrupadas de empagliflozina: 10 mg e 25 mg

\* Uma vez que os dados do ensaio clínico foram incluídos numa análise intercalar, aplicou-se um intervalo de confiança bilateral de 95,02% que corresponde a um valor de p inferior a 0,0498 para a significância.

Figura 1 Tempo até à ocorrência de morte cardiovascular no estudo EMPA-REG OUTCOME

#### Doses individuais de empagliflozina versus placebo



N.º em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZINA 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZINA 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177



### Glicemia pós-prandial de 2 horas

O tratamento com a empagliflozina em associação com metformina, ou com metformina com uma sulfonilureia, resultou numa melhoria clinicamente significativa da glicemia pós-prandial ao fim de 2 horas (teste de tolerância à refeição) à 24.<sup>a</sup> semana (em associação com metformina, placebo +5,9 mg/dl, empagliflozina 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozina 25 mg: -44,6 mg/dl; em associação com metformina com uma sulfonilureia, placebo -2,3 mg/dl, empagliflozina 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozina 25 mg: -36,6 mg/dl).

### Doentes com valor inicial de HbA1c $\geq 9\%$

Numa análise pré-especificada de participantes com um valor inicial de HbA1c  $\geq 9,0\%$ , o tratamento com empagliflozina 10 mg ou 25 mg como terapêutica de associação com metformina resultou em reduções estatisticamente significativas da HbA1c à 24.<sup>a</sup> semana (variação média ajustada em relação ao valor inicial de -1,49% com empagliflozina 25 mg, -1,40% com empagliflozina 10 mg e -0,44% com o placebo).

### Peso corporal

Numa análise agrupada pré-especificada de 4 estudos controlados com placebo, o tratamento com empagliflozina (68% dos doentes seguiam terapêutica de base com metformina) originou uma redução do peso corporal, em comparação com placebo (-2,04 kg com empagliflozina 10 mg, -2,26 kg com empagliflozina 25 mg e -0,24 kg com o placebo) à 24.<sup>a</sup> semana, que se manteve até à 52.<sup>a</sup> semana (-1,96 kg com empagliflozina 10 mg, -2,25 kg com empagliflozina 25 mg e -0,16 kg com o placebo).

### Tensão arterial

A eficácia e segurança da empagliflozina foram avaliadas num estudo com dupla ocultação e controlado com placebo, com a duração de 12 semanas, em doentes com diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, submetidos a terapêutica com diferentes antidiabéticos e até 2 anti-hipertensores. O tratamento com empagliflozina uma vez por dia originou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c e da tensão arterial sistólica e diastólica média ao longo de 24 horas, medida através de monitorização da tensão arterial em ambulatório (Tabela 10). O tratamento com empagliflozina causou diminuição da TAS e TAD, na posição sentada.

Tabela 10: Resultados de eficácia à 12.<sup>a</sup> semana, num estudo controlado com placebo de empagliflozina, em doentes com diabetes tipo 2 e tensão arterial não controlada<sup>a</sup>

	Placebo	empagliflozina	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) na semana 12<sup>1</sup></b>			
Valor inicial (média)	7,90	7,87	7,92
Variação em relação ao valor inicial <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Diferença relativamente ao placebo <sup>1</sup> (IC 95%) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>TAS ao longo de 24 horas na semana 12<sup>3</sup></b>			
Valor inicial (média)	131,72	131,34	131,18
Variação em relação ao valor inicial <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Diferença relativamente ao placebo <sup>4</sup> (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>TAD ao longo de 24 horas na semana 12<sup>3</sup></b>			
Valor inicial (média)	75,16	75,13	74,64
Variação em relação ao valor inicial <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Diferença relativamente ao placebo <sup>5</sup> (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Conjunto completo de análise (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, valores após terapêutica de resgate antidiabética ignorados

<sup>2</sup> Média ajustada aos valores iniciais de HbA1c e de TFG<sub>e</sub>, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

<sup>3</sup> LOCF, valores após terapêutica de resgate antidiabética ou mudança de terapêutica de resgate anti-hipertensiva ignorados

<sup>4</sup> Média ajustada aos valores iniciais de TAS, de HbA1c e de TFG<sub>e</sub>, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

<sup>5</sup> Média ajustada aos valores iniciais de TAD, de HbA1c e de TFG<sub>e</sub>, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

\* valor de  $p < 0,0001$

\*\* valor de  $p < 0,001$

Numa análise agrupada pré-especificada de 4 ensaios controlados com placebo, o tratamento com empagliflozina (68% de todos os doentes seguiam uma terapêutica de base com metformina) resultou numa diminuição da tensão arterial sistólica (empagliflozina 10 mg -3,9 mmHg, empagliflozina 25 mg -4,3 mmHg) comparativamente com o placebo (-0,5 mmHg) e da tensão arterial diastólica (empagliflozina 10 mg -1,8 mmHg, empagliflozina 25 mg -2,0 mmHg) comparativamente com o placebo (-0,5 mmHg) à 24.<sup>a</sup> semana, que se manteve até à 52.<sup>a</sup> semana.

### Metformina

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo da glicemia intensivo na diabetes tipo 2. A análise dos resultados, em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta por si só, revelou:

- uma redução significativa do risco absoluto de quaisquer complicações relacionadas com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* apenas dieta (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos),  $p= 0,0023$ , e *versus* os grupos da sulfonilureia e da insulina em monoterapia combinados (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos),  $p= 0,0034$ ,
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos,  $p= 0,017$ ,
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos *versus* apenas dieta 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos ( $p= 0,011$ ), e *versus* os grupos da sulfonilureia e da insulina em monoterapia combinados 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos, ( $p= 0,021$ ),
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos, ( $p= 0,01$ ),

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Synjardy em todos os subgrupos da população pediátrica com diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Synjardy

Os resultados dos estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que Synjardy (empagliflozina/cloridrato de metformina) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg, e 12,5 mg/1.000 mg comprimidos da associação são bioequivalentes à administração concomitante das doses correspondentes de empagliflozina e de metformina em comprimidos individuais.

A administração de empagliflozina/metformina 12,5 mg/1.000 mg com alimentos resultou numa diminuição de 9% da AUC e numa diminuição de 28% da  $C_{\max}$  com empagliflozina, em comparação com a administração em jejum. No caso da metformina, a AUC diminuiu 12% e a  $C_{\max}$  em 26% em comparação com a administração em jejum. O efeito observado dos alimentos sobre a empagliflozina e a metformina não é considerado clinicamente relevante. Contudo, já que se recomenda que a metformina seja tomada com as refeições, também se propõe que Synjardy seja tomado com alimentos.

As afirmações que se seguem refletem as propriedades farmacocinéticas de cada uma das substâncias ativas de Synjardy.

## Empagliflozina

### Absorção

A farmacocinética da empagliflozina foi extensivamente caracterizada em voluntários saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. Após administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem num  $t_{max}$  mediano de 1,5 horas após a administração. Após a  $C_{max}$ , as concentrações plasmáticas diminuíram de forma bifásica, com uma fase de rápida distribuição e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC e a  $C_{max}$  plasmáticas médias no estado estacionário foram de 1.870 nmol.h e de 259 nmol/l, com empagliflozina 10 mg, e de 4.740 nmol.h e de 687 nmol/l com empagliflozina 25 mg, uma vez por dia. A exposição sistémica à empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado estacionário da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear ao longo do tempo. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e doentes com diabetes tipo 2.

A farmacocinética de 5 mg de empagliflozina duas vezes por dia e de 10 mg de empagliflozina uma vez por dia foi comparada em indivíduos saudáveis. A exposição global ( $AUC_{ss}$ ) à empagliflozina durante um período de 24 horas com empagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia foi semelhante a empagliflozina 10 mg administrada uma vez por dia. Como esperado, a empagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia, em comparação com 10 mg de empagliflozina uma vez por dia, resultou numa  $C_{max}$  inferior e em concentrações plasmáticas mínimas de empagliflozina mais elevadas ( $C_{min}$ ).

A administração de empagliflozina 25 mg após ingestão duma refeição rica em gorduras e altamente calórica resultou numa exposição ligeiramente inferior; a AUC diminuiu aproximadamente 16% e a  $C_{max}$  aproximadamente 37%, em comparação com os valores em jejum. O efeito observado dos alimentos sobre a farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a empagliflozina pode ser administrada com ou sem alimentos. Obtiveram-se resultados semelhantes quando comprimidos da associação Synjardy (empagliflozina/metformina) foram administrados com uma refeição rica em gorduras e altamente calórica.

### Distribuição

O volume aparente de distribuição no estado estacionário foi estimado em 73,8 l, com base na análise farmacocinética populacional. Após administração duma solução oral de [ $^{14}C$ ]-empagliflozina a voluntários saudáveis, a distribuição pelos glóbulos vermelhos foi de aproximadamente 37% e a ligação às proteínas plasmáticas de 86%.

### Biotransformação

Não foram detetados metabolitos importantes da empagliflozina no plasma humano que, por definição, correspondem a pelo menos 10% da totalidade do material associado ao fármaco, e os metabolitos mais abundantes foram três conjugados glucurónicos (2-, 3- e 6-O-glucuronido). Os estudos *in vitro* sugerem que a via metabólica primária da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pelas uridina-5'-difosfato-glucuroniltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

### Eliminação

Com base na análise farmacocinética populacional, a semivida terminal aparente da eliminação da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a depuração oral aparente foi de 10,6 l/hora. As variabilidades interindividuais e residuais da depuração da empagliflozina oral foram de 39,1% e 35,8%, respetivamente. Com uma toma única diária, as concentrações plasmáticas no estado estacionário da empagliflozina foram atingidas à quinta dose. Em consonância com a semivida, foi observada até 22% de acumulação, relativamente à AUC plasmática, no estado estacionário. Após administração de uma solução oral de [ $^{14}C$ ]-empagliflozina a voluntários saudáveis, aproximadamente 96% da radioatividade associada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41%) ou na urina (54%). A

maioria da radioatividade associada ao fármaco recolhida nas fezes correspondia ao fármaco inicial na forma não alterada e aproximadamente metade da radioatividade associada ao fármaco excretada na urina correspondia ao fármaco inicial na forma não alterada.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina < 30 - < 90 ml/min) e em doentes com insuficiência renal/doença renal terminal (DRT), a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com compromisso renal moderado e insuficiência renal/DRT quando comparados com doentes com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com compromisso renal ligeiro e grave quando comparados com indivíduos com função renal normal. A análise farmacocinética populacional mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a diminuição da depuração da creatinina, originando um aumento da exposição ao fármaco.

#### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a  $C_{max}$  aproximadamente 4%, 23% e 48%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

#### *Índice de Massa Corporal*

O índice de massa corporal não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina, com base na análise farmacocinética populacional. Nesta análise, foi estimada uma AUC 5,82%, 10,4% e 17,3% inferior em indivíduos, com IMC de 30, 35 e 45 kg/m<sup>2</sup>, respetivamente, em comparação com indivíduos com um índice de massa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Sexo*

O sexo não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina, com base na análise farmacocinética populacional.

#### *Raça*

Na análise farmacocinética populacional, foi estimada uma AUC 13,5% superior em asiáticos com um índice de massa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>, em comparação com não asiáticos com um índice de massa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Idosos*

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina, com base na análise farmacocinética populacional.

#### *População pediátrica*

Não foram realizados estudos para caracterizar a farmacocinética da empagliflozina em doentes pediátricos.

### Metformina

#### Absorção

Após uma dose oral de metformina, o  $T_{max}$  é atingido em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou de 850 mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%. Após a administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. Assume-se que a farmacocinética da absorção da metformina não é linear. Nas doses e posologias recomendadas para a metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas em 24 a 48 horas e, no geral, são inferiores a 1 micrograma/ml. Em ensaios clínicos controlados, as concentrações

plasmáticas máximas de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam os 5 microgramas/ml, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção de metformina. Após a administração de uma dose de 850 mg de cloridrato de metformina, observou-se uma concentração plasmática máxima 40% inferior, uma diminuição de 25% da AUC e um prolongamento de 35 minutos do tempo até à concentração plasmática máxima. A relevância clínica destas reduções é desconhecida.

#### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é desprezável. A metformina entra nos eritrócitos por partição. O valor máximo no sangue é inferior ao valor máximo no plasma e surge aproximadamente ao mesmo tempo. O mais provável é os eritrócitos representarem um compartimento de distribuição secundário. O volume médio de distribuição ( $V_d$ ) variou de 63-276 l.

#### Biotransformação

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

#### Eliminação

A depuração renal da metformina é  $> 400$  ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de cerca de 6,5 horas.

Quando a função renal é deficiente, a depuração renal diminui em proporção à da creatinina, pelo que a semivida de eliminação é mais longa e leva ao aumento dos níveis de metformina no plasma.

#### Populações especiais

##### População pediátrica

Estudo de dose única: após doses únicas de cloridrato de metformina 500 mg, os doentes pediátricos revelaram um perfil farmacocinético semelhante ao observado em adultos saudáveis.

Estudo de doses múltiplas: Após doses repetidas de 500 mg duas vezes por dia, administradas durante 7 dias a doentes pediátricos, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a exposição sistémica ( $AUC_{0-t}$ ) foram aproximadamente 33% e 40% mais baixas, respetivamente, do que nos adultos diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Dado que a dose é ajustada individualmente com base no controlo da glicemia, estes dados têm relevância clínica limitada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Empagliflozina e metformina

Realizaram-se estudos de toxicidade geral em ratos, com duração até 13 semanas e administração da associação de empagliflozina e metformina, não tendo revelado quaisquer órgãos-alvo afetados adicionalmente em comparação com empagliflozina ou metformina em monoterapia. Algumas respostas aumentaram com o tratamento de associação, tais como os efeitos na fisiologia renal, no equilíbrio eletrolítico e ácido/base. Contudo, apenas a hipocloremia foi considerada adversa com exposições aproximadamente 9 e 3 vezes superiores à AUC por exposição clínica à dose máxima recomendada da empagliflozina e da metformina, respetivamente.

Um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos fêmeas prenhes não indicou qualquer efeito teratogénico atribuído à administração concomitante de empagliflozina e metformina a exposições aproximadamente 14 vezes superiores à AUC por exposição clínica associada à dose mais elevada, bem como 4 vezes superiores à AUC por exposição clínica à metformina associada à dose de 2.000 mg.-

### Empagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce.

Em estudos de toxicidade a longo prazo com roedores e cães, foram observados sinais de toxicidade com exposições iguais ou superiores a 10 vezes a dose terapêutica de empagliflozina. A maioria da toxicidade foi coerente com a farmacologia secundária associada a perda de glicose pela urina e desequilíbrios eletrolíticos, incluindo perda de peso corporal e de gordura corporal, aumento do consumo de alimentos, diarreia, desidratação, diminuição da glicose sérica e elevação de outros parâmetros séricos que traduzem um aumento do metabolismo proteico e da neoglicogénese, alterações urinárias tais como poliúria e glicosúria, e alterações microscópicas, incluindo mineralização no rim e nalguns tecidos moles e vasculares. As evidências microscópicas dos efeitos da farmacologia exagerada sobre o rim, observadas nalgumas espécies, incluíram dilatação tubular e mineralização tubular e pélvica, a um nível aproximadamente 4 vezes superior à AUC por exposição clínica à empagliflozina associada à dose de 25 mg.

A empagliflozina não é genotóxica.

Num estudo de carcinogenicidade, durante 2 anos, a empagliflozina não fez aumentar a incidência de tumores em ratos fêmeas até à dose mais elevada de 700 mg/kg/dia, que corresponde a aproximadamente 72 vezes a dose à AUC máxima por exposição clínica à empagliflozina. Em ratos machos foram observadas lesões proliferativas vasculares benignas associadas ao tratamento (hemangiomas) do gânglio linfático mesentérico nas doses mais elevadas, mas não com 300 mg/kg/dia, que corresponde a cerca de 26 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. Foi observada uma maior incidência de tumores das células intersticiais nos testículos de ratos com  $\geq 300$  mg/kg/dia, mas não com 100 mg/kg/dia, que corresponde a aproximadamente 18 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. Ambos os tipos de tumor são frequentes em ratos e não é provável que sejam relevantes para o ser humano.

A empagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos fêmeas em doses até 1.000 mg/kg/dia, que correspondem a aproximadamente 62 vezes a exposição clínica máxima à empagliflozina. A empagliflozina induziu tumores renais em ratinhos machos a 1.000 mg/kg/dia, mas não a 300 mg/kg/dia, que correspondem a cerca de 11 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. O mecanismo de ação destes tumores depende da predisposição natural do ratinho macho à patologia renal e de uma via metabólica que não tem equivalente em seres humanos. Os tumores renais do ratinho macho não são considerados relevantes para os seres humanos.

Com níveis de exposição significativamente acima da exposição em seres humanos após doses terapêuticas, a empagliflozina não teve quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desenvolvimento precoce do embrião. A empagliflozina administrada durante o período de organogénese não foi teratogénica. A empagliflozina apenas causou curvatura dos ossos das extremidades em ratos, e aumento da mortalidade embriofetal em coelhos, em doses maternotóxicas.

Em estudos de toxicidade pré e pós-natal em ratos, foi observado um menor aumento de peso das crias, para níveis de exposição materna aproximadamente 4 vezes superiores à exposição clínica máxima à empagliflozina. Este efeito não foi observado na exposição sistémica igual ao nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. A relevância deste resultado para os seres humanos não é evidente.

Num estudo de toxicidade juvenil, em ratos, quando se administrou empagliflozina desde o 21º dia até ao 90º dia após o nascimento, só se verificou dilatação renal tubular e pélvica, mínima a ligeira e não-adversa, nos ratos juvenis, na dosagem de 100 mg/kg/dia, o que corresponde aproximadamente a 11 vezes a dose clínica máxima de 25 mg. Estes efeitos estavam ausentes após um período de recuperação sem fármaco de 13 semanas.

## Metformina

Os dados pré-clínicos sobre a metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva. Com dosagens da ordem dos 500 mg/kg/dia administradas a ratos Wistar Hannover, associadas a 7 vezes a dose humana recomendada máxima (DHMR) de metformina, observou-se teratogenicidade desta substância ativa evidenciada sobretudo pelo aumento do número de malformações esqueléticas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película e Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Amido de milho

Copovidona (valor nominal de K 28)

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película e Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Amido de milho

Copovidona (valor nominal de K 28)

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro negro (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters unidose perfurados em PVC/PVDC/alumínio.

Apresentações de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60 x 1), 180 (2 embalagens de 90 x 1) e 200 (2 embalagens de 100 x 1) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

### Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

EU/1/15/1003/019

EU/1/15/1003/020

EU/1/15/1003/021

EU/1/15/1003/022

EU/1/15/1003/023

EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024



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

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para submissão de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 x 1 comprimidos revestidos por película  
14 x 1 comprimidos revestidos por película  
30 x 1 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimidos revestidos por película  
60 x 1 comprimidos revestidos por película  
90 x 1 comprimidos revestidos por película  
100 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/001 10 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/002 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/003 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/004 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/005 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/037 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/006 100 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PERFURADOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGENS MÚLTIPLAS – EMBALAGEM INTERMÉDIA SEM “BLUE BOX” –  
5 mg/850 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

90 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

100 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR NAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS – INCLUINDO A “BLUE BOX” – 5 mg/850 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 60 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 90 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 x 1 comprimidos revestidos por película  
14 x 1 comprimidos revestidos por película  
30 x 1 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimidos revestidos por película  
60 x 1 comprimidos revestidos por película  
90 x 1 comprimidos revestidos por película  
100 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/010 10 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/011 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/012 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/013 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/014 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/038 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/015 100 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PERFURADOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGENS MÚLTIPLAS – EMBALAGEM INTERMÉDIA SEM “BLUE BOX” –  
5 mg/1.000 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

90 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

100 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR NAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS – INCLUINDO A “BLUE BOX” – 5 mg/1.000 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 60 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 90 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 x 1 comprimidos revestidos por película  
14 x 1 comprimidos revestidos por película  
30 x 1 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimidos revestidos por película  
60 x 1 comprimidos revestidos por película  
90 x 1 comprimidos revestidos por película  
100 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/019 10 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/020 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/021 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/022 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/023 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/039 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/024 100 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PERFURADOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGENS MÚLTIPLAS – EMBALAGEM INTERMÉDIA SEM “BLUE BOX” –  
12,5 mg/850 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

90 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

100 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR NAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS – INCLUINDO A “BLUE BOX” – 12,5 mg/850 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 60 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 90 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 x 1 comprimidos revestidos por película  
14 x 1 comprimidos revestidos por película  
30 x 1 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimidos revestidos por película  
60 x 1 comprimidos revestidos por película  
90 x 1 comprimidos revestidos por película  
100 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/028 10 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/029 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/030 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/031 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/032 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/040 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/033 100 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PERFURADOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGENS MÚLTIPLAS – EMBALAGEM INTERMÉDIA SEM “BLUE BOX” –  
12,5 mg/1.000 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película  
empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

90 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

100 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR NAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS – INCLUINDO A “BLUE BOX” – 12,5 mg/1.000 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película empagliflozina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 12,5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 60 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 90 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla constituída por 2 embalagens, cada contendo 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película**  
**Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película**  
**Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película**  
**Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película**  
Empagliflozina/cloridrato de metformina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

1. O que é Synjardy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Synjardy
3. Como tomar Synjardy
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synjardy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é Synjardy e para que é utilizado

Synjardy é um medicamento para a diabetes que contém duas substâncias ativas chamadas empagliflozina e metformina.

- A empagliflozina funciona ao bloquear uma proteína nos rins chamada cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). A SGLT2 impede que a glicose (açúcar no sangue) seja perdida na urina através da absorção da glicose de volta para a corrente sanguínea à medida que o sangue é filtrado nos rins. Ao bloquear esta proteína, o medicamento faz com que o açúcar no sangue, o sódio (sal) e a água sejam eliminados através da urina. Os níveis de açúcar no sangue, que se encontram muito elevados devido à sua diabetes tipo 2, são assim diminuídos.
- A metformina tem uma forma diferente de baixar os níveis de açúcar no sangue, funcionando sobretudo através da inibição da produção de glicose no fígado.

Synjardy é adicionado à dieta e ao exercício para tratar a diabetes tipo 2, em doentes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos), cuja diabetes não se consegue controlar pela adição só de metformina ou pela adição de metformina com outros medicamentos para a diabetes.

Synjardy também pode ser combinado com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. Esses outros medicamentos podem ser medicamentos tomados por via oral ou administrados por injeção, como por exemplo a insulina.

Além disso, Synjardy pode ser utilizado em alternativa à toma de empagliflozina e de metformina em comprimidos separados. Para evitar uma sobredosagem, não continue a tomar os comprimidos de empagliflozina e metformina em separado se estiver a tomar este medicamento.

É importante que continue a seguir o seu plano de dieta e exercício como lhe indicou o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que é a diabetes tipo 2?

A diabetes tipo 2 é uma doença que está relacionada tanto com as suas características genéticas e como com o seu estilo de vida. Se tem diabetes tipo 2, o seu pâncreas não fabrica insulina suficiente para controlar o nível de glicose no sangue e o corpo não consegue utilizar a sua própria insulina de forma eficaz. Tal resulta em níveis elevados de glicose no sangue, que podem levar a problemas de saúde, tais como doenças do coração ou dos rins, cegueira e problemas de circulação nos braços e pernas.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Synjardy

### **Não tome Synjardy:**

- se tem alergia à empagliflozina, à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem função renal gravemente reduzida;
- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se tiver estado em pré-coma diabético;
- se tiver uma infeção grave, por exemplo, uma infeção que afete os pulmões, o sistema brônquico ou os rins. As infeções graves podem provocar problemas renais, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver “Advertências e precauções”);
- se o seu corpo tiver perdido bastante água (desidratação), por exemplo, devido a diarreia prolongada ou grave ou se tiver vomitado várias vezes seguidas. A desidratação pode provocar problemas dos rins, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver “Advertências e precauções”);
- se está a receber tratamento para a insuficiência cardíaca aguda ou se teve recentemente um enfarte do miocárdio, se tem problemas graves de circulação (como “choque”) ou se tem dificuldades respiratórias. Estas situações podem fazer com que o oxigénio não seja transportado para os tecidos, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”);
- se tiver problemas no fígado;
- se beber álcool em excesso, seja todos os dias ou de vez em quando (ver secção “Synjardy com álcool”).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento e durante o tratamento:

- acerca do que pode fazer para prevenir a desidratação;
- se tiver “diabetes tipo 1” – este tipo de diabetes normalmente surge na juventude e o corpo não produz nenhuma insulina;
- se tiver uma perda rápida de peso, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dores de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço invulgares, hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor, contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética”- um problema que se pode ter com a diabetes devido a níveis elevados de “corpos cetónicos” na urina ou no sangue, detetados nos exames de laboratório. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode aumentar com o jejum prolongado, o consumo excessivo de álcool, a desidratação, reduções súbitas da dose de insulina ou uma necessidade maior de insulina devido a uma grande cirurgia ou a uma doença grave.

- se tiver idade igual ou superior a 75 anos, uma vez que o aumento da quantidade de urina causado pelo medicamento poderá afetar o equilíbrio de líquidos no seu organismo e aumentar o seu risco de desidratação. Os possíveis sinais desta situação encontram-se na secção 4, “Efeitos secundários possíveis”, desidratação;
- se tiver idade igual ou superior a 85 anos, uma vez que não deve começar a tomar Synjardy;
- se tiver uma infeção grave do rim ou das vias urinárias acompanhada de febre. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Synjardy até que esteja recuperado;

### **Risco de acidose láctica.**

Synjardy pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de desenvolver acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração).

Se alguma destas situações descritas em cima for aplicável a si, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Synjardy durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação** (grande perda de líquidos), tal como vómitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Synjardy e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica**, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vómitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Synjardy durante a intervenção e por algum tempo depois deste procedimento. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Synjardy.

Durante o tratamento com Synjardy, o seu médico vai avaliar a sua função renal pelo menos uma vez por ano ou mais frequentemente se for idoso ou se a sua função renal se tiver agravado.

### **Cuidados com os pés**

Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante examinar os seus pés com regularidade e cumprir quaisquer outros conselhos que o seu profissional de saúde lhe dê relativamente aos cuidados a ter com os pés.

### **Glicose na urina**

Devido à forma como este medicamento atua, a sua urina dará um resultado positivo para a presença de açúcar enquanto estiver a tomar este medicamento.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos, porque não foi estudado nestes doentes.

### **Outros medicamentos e Synjardy**

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de uma solução de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Synjardy antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Synjardy.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Synjardy. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos), pois Synjardy pode aumentar o risco de perder demasiados líquidos. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Synjardy. Os possíveis sinais de que o seu organismo está a perder demasiados líquidos encontram-se na secção 4, “Efeitos secundários possíveis”.
- outros medicamentos que reduzam a quantidade de açúcar no sangue, tais como insulina ou uma “sulfonilureia”. O seu médico poderá querer diminuir a dose destes outros medicamentos para evitar que os seus níveis de açúcar no sangue fiquem demasiado baixos (hipoglicemia).
- cimetidina, um medicamento para tratar problemas de estômago.
- broncodilatadores (beta-2-agonistas) utilizados para tratar a asma.
- corticosteroides (tomados por via oral, em injeção ou inalados), que são utilizados para tratar a inflamação em doenças como a asma e a artrite.
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)
- medicamentos que contenham álcool (ver secção “Synjardy com álcool”).
- agentes de contraste iodados (medicamentos utilizados durante as radiografias, ver secção “Advertências e precauções”).

### **Synjardy com álcool**

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Synjardy, uma vez que isso pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não use Synjardy se estiver grávida. Não se sabe se este medicamento pode fazer mal ao feto (bebé).

A metformina passa para o leite humano em pequenas quantidades. Não se sabe se a empagliflozina passa para o leite materno humano. Não use Synjardy se estiver a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Synjardy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Tomar este medicamento em conjunto com outros medicamentos chamados sulfonilureias ou com insulina pode fazer com que os níveis de açúcar no sangue baixem demasiado (hipoglicemia), o que pode provocar sintomas tais como tremores, suores e alterações da visão e assim afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem use quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Synjardy.

## **3. Como tomar Synjardy**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Qual a quantidade a tomar**

A dose de Synjardy depende do seu estado e das doses dos medicamentos para a diabetes que está tomando atualmente. O médico irá ajustar a sua dose conforme a necessidade e indicar-lhe exatamente qual a dosagem do medicamento a tomar.

A dose recomendada é de um comprimido duas vezes por dia. Normalmente, o médico irá iniciar o tratamento com Synjardy receitando o comprimido cuja dosagem forneça a mesma dose de metformina que já está a tomar (850 mg ou 1.000 mg duas vezes por dia) e a dose mais baixa de empagliflozina (5 mg duas vezes por dia). Se já estiver a tomar ambos os medicamentos em separado, o médico irá iniciar o tratamento com os comprimidos de Synjardy que contenham a mesma quantidade de ambos. Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico pode receitar-lhe uma dose menor.

### **Como tomar este medicamento**

- Engula o comprimido inteiro com água.
- Tome os comprimidos à refeição para diminuir a probabilidade de ficar mal-disposto do estômago.
- Tome o comprimido duas vezes por dia por via oral.

O seu médico poderá receitar Synjardy em conjunto com outro medicamento para a diabetes. Lembre-se de tomar todos os medicamentos conforme indicado pelo seu médico, para obter os melhores resultados para a sua saúde. O seu médico poderá necessitar de ajustar as doses para controlar o seu nível de açúcar no sangue.

A dieta e o exercício podem ajudar o seu organismo a utilizar melhor o açúcar no sangue. É importante que continue a seguir o programa de dieta e exercício recomendado pelo seu médico enquanto estiver a tomar Synjardy.

### **Se tomar mais Synjardy do que deveria**

Se tomar mais comprimidos de Synjardy do que deveria, pode sofrer acidose láctica. Os sintomas de acidose láctica são inespecíficos, incluindo sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, vômitos, dores de estômago com câibras musculares, sensação geral de indisposição com sensação forte de cansaço e dificuldade em respirar. Outros sintomas são a diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos do coração. **Se isto lhe acontecer, pode necessitar de tratamento hospitalar imediato, pois a acidose láctica pode provocar coma. Pare imediatamente de tomar este medicamento e contacte logo um médico ou o hospital mais próximo (ver secção 2). Leve a embalagem do medicamento consigo.**

### **Caso se tenha esquecido de tomar Synjardy**

Se falhar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Se não se lembrar até ser hora da dose seguinte, não tome a dose de que se esqueceu e volte ao esquema habitual. Não tome uma dose a dobrar deste medicamento.

### **Se parar de tomar Synjardy**

Não pare de tomar Synjardy sem consultar primeiro o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir se parar de tomar Synjardy.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver algum dos sintomas seguintes:**

**Acidose láctica, observada muito raramente (pode afetar até 1 em cada 10,000 pessoas)**

Synjardy pode causar um efeito secundário muito raro mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Synjardy e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.

**Cetoacidose diabética, raramente observada (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Estes são sinais de cetoacidose diabética (ver secção 2, ‘Advertências e precauções’):

- aumento dos níveis de “corpos cetónicos” na urina ou no sangue
- perda rápida de peso
- sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente
- dores de estômago
- sede excessiva
- respiração rápida e profunda
- confusão
- sonolência ou cansaço invulgares
- hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor.

Estes sintomas podem ocorrer independentemente dos níveis do açúcar no sangue. O seu médico pode decidir parar o seu tratamento com Synjardy de forma temporária ou permanente.

**Contacte o seu médico assim que possível se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:**

**Níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), observados muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)**

Se tomar Synjardy com outro medicamento que possa causar níveis baixos de açúcar no sangue, tal como uma sulfonilureia ou insulina, o seu risco de ter níveis baixos de açúcar no sangue aumenta. Os sinais de níveis baixos de açúcar no sangue podem incluir:

- tremores, suores, sensação de grande ansiedade ou confusão, batimento acelerado do coração
- fome exagerada, dor de cabeça

O seu médico irá indicar-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver algum dos sinais indicados acima. Se tiver sintomas de níveis baixos de açúcar no sangue, tome açúcar, coma um lanche rico em açúcares ou beba um sumo de fruta. Meça o seu açúcar no sangue, se possível, e descanse.

**Infeção do trato urinário, observada frequentemente (pode afetar até 1 em 10 pessoas)**

Os sinais de infeção do trato urinário (vias urinárias) são:

- sensação de ardor ao urinar
- urina com aparência turva
- dor na pélvis, ou entre o meio e o fundo das costas (quando os rins estão infetados)

A urgência em urinar ou urinar mais frequentemente podem estar relacionadas com a forma como Synjardy funciona, mas podem também ser sinais de infeção urinária. Se notar um aumento da intensidade desses sintomas, deve também contactar o seu médico.

**Desidratação, observada pouco frequentemente (pode afetar até 1 em 100 pessoas)**

Os sinais de desidratação não são específicos, mas podem incluir:

- sede fora do vulgar
- cabeça leve ou tonturas ao levantar-se
- desmaio ou perda de consciência

**Outros efeitos secundários ao tomar Synjardy:**

Muito frequentes



- enjoo (náuseas), vômitos
- diarreia ou dor no estômago
- perda de apetite

#### Frequentes

- infecção genital por leveduras (candidíase)
- urinar em maior quantidade ou necessidade de urinar com mais frequência
- comichão
- alterações no sabor das coisas
- sede
- as análises ao sangue podem indicar alterações nos níveis de gordura no sangue (colesterol)

#### Pouco frequentes

- tensão ou dor ao esvaziar a bexiga
- as análises ao sangue podem indicar alterações relacionadas com a função renal (creatinina ou ureia)
- as análises ao sangue podem indicar aumentos na quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue (hematócrito)

#### Muito raros

- diminuição dos níveis de vitamina B12 no sangue
- resultados anormais nas análise da função do fígado, inflamação do fígado (hepatite)
- vermelhidão da pele (eritema) ou erupção na pele com comichão (urticária)

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Synjardy**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais visíveis de ter sido violada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Synjardy**

As substâncias ativas são empagliflozina e metformina.

Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Synjardy 5 mg/850 mg contém 5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Synjardy 5 mg/1.000 mg contém 5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Synjardy 12,5 mg/850 mg contém 12,5 mg de empagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Synjardy 12,5 mg/1.000 mg contém 12,5 mg de empagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: amido de milho, crospovidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio
- Revestimento: hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E171), talco. Os comprimidos de Synjardy 5 mg/850 mg e Synjardy 5 mg/1.000 mg contêm também óxido de ferro amarelo (E172). Os comprimidos de Synjardy 12,5 mg/850 mg e Synjardy 12,5 mg/1.000 mg contêm também óxido de ferro negro (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

### **Qual o aspeto de Synjardy e conteúdo da embalagem**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos brancos amarelados, ovais, biconvexos. Têm a impressão “S5” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “850” na outra face. O comprimido tem 19,2 mm de comprimento e uma largura de 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos pálidos, ovais e biconvexos. Têm a impressão “S5” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “1000” na outra face. O comprimido tem 21,1 mm de comprimento e uma largura de 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos brancos rosados, ovais, biconvexos. Têm a impressão “S12” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “850” na outra face. O comprimido tem 19,2 mm de comprimento e uma largura de 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos roxos acastanhados escuros, ovais, biconvexos. Têm a impressão “S12” e o logótipo da Boehringer Ingelheim numa face e “1000” na outra face. O comprimido tem 21,1 mm de comprimento e uma largura de 9,7 mm.

Os comprimidos de Synjardy estão disponíveis em blisters unidose perfurados em PVC/PVDC/alumínio. As apresentações são de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 120 (2 embalagens de 60 x 1), 180 (2 embalagens de 90 x 1) e 200 (2 embalagens de 100 x 1) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Anexo IV**  
**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) são utilizados, juntamente com dieta e exercício físico, em doentes com diabetes de tipo 2, em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para a diabetes.

Em março de 2016, a EMA foi informada pelo titular da autorização de introdução no mercado (titular da AIM) da canagliflozina acerca da quase duplicação dos casos de amputações dos membros inferiores em indivíduos tratados com canagliflozina em comparação com o placebo, no estudo em curso CANVAS, promovido pelo titular da AIM, relativo a acontecimentos cardiovasculares (CV). Além disso, uma análise do estudo renal em curso CANVAS-R com uma população semelhante à do CANVAS revelou uma desproporção numérica relativamente aos acontecimentos de amputação.

Na sequência da informação recebida pela EMA, o Comité Independente de Monitorização de Dados (CIMD) para os estudos CANVAS e CANVAS-R, que tem acesso a todos os dados desocultados de segurança e resultados CV, recomendou a continuação do estudo, a tomada de medidas para minimizar este potencial risco e que os participantes devem ser adequadamente informados acerca deste risco.

Em 15 de abril de 2016, a Comissão Europeia (CE) desencadeou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004; foi solicitado ao PRAC que avaliasse o impacto na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm canagliflozina, que determinasse se é um problema da classe e que emitisse uma recomendação até 31 de março de 2017 sobre se as autorizações de introdução no mercado relevantes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e se são necessárias medidas provisórias para garantir o uso seguro e eficaz destes medicamentos.

Em 2 de maio de 2016, foi distribuída uma Comunicação Direta aos Profissionais de Saúde (CDPS) para informar os profissionais de saúde de que foi observada, num ensaio clínico com canagliflozina, uma incidência duas vezes maior de amputação dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés); além disso, foi realçada a necessidade de aconselhar os doentes sobre a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A comunicação também pedia aos profissionais de saúde para considerarem a descontinuação do tratamento em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação.

Além disso, o PRAC considerou que não era possível excluir um efeito de classe, pois todos os inibidores do SGLT2 partilham o mesmo mecanismo de ação, o potencial mecanismo que leva a um risco aumentado de amputação não é conhecido e não foi possível, até ao momento, identificar nenhuma causa subjacente específica apenas dos medicamentos que contêm canagliflozina. Consequentemente, a CE solicitou, em 6 de julho de 2016, a extensão do atual procedimento de modo a incluir todos os medicamentos autorizados da classe dos inibidores do SGLT2.

## **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Após considerar todos os dados disponíveis, o PRAC foi da opinião de que os dados crescentes relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam um risco aumentado de amputação para a canagliflozina; é improvável que a diferença no risco de amputação verificada com a canagliflozina em comparação com o placebo seja um fruto do acaso. O PRAC também considerou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados.

O PRAC foi também da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe. Todos os membros da classe partilham o mesmo modo de ação e não existe nenhum mecanismo subjacente confirmado que seja específico da canagliflozina. Por conseguinte, o mecanismo de ação que permitiria compreender que doentes estão em risco ainda não é claro.

O PRAC observou que, até agora, só se tornou aparente um risco aumentado de amputação com a canagliflozina; contudo, ainda está a decorrer um estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões (DECLARE) relativamente à dapagliflozina e os acontecimentos de amputação não foram recolhidos de modo sistemático no estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões concluído relativamente à empagliflozina (EMPA-REG). Portanto, de momento, não é possível determinar se o risco aumentado de amputação é um efeito de classe ou não.

Por conseguinte, tendo considerado todos os dados submetidos, face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos supramencionados permanece positiva, mas considerou que são necessárias alterações à informação do medicamento de todos os inibidores do SGLT2 autorizados, adicionando informação relativa ao risco de amputações dos membros inferiores, bem como atividades de farmacovigilância adicionais a refletir no PGR. Prevê-se que os estudos CANVAS e CANVAS-R e os estudos CREDENCE e DECLARE sejam concluídos em 2017 e 2020, respetivamente. A análise final destes estudos, após desocultação, irá fornecer mais informações acerca da relação benefício-risco dos inibidores do SGLT2, em particular do risco de amputações dos membros inferiores.

## **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para os medicamentos indicados no Anexo A;
- O PRAC analisou a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativamente ao risco de amputações dos membros inferiores em doentes tratados com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) para a diabetes mellitus de tipo 2;
- O PRAC considerou que os dados disponíveis relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam que o tratamento com canagliflozina pode contribuir para um risco aumentado de amputações dos membros inferiores, principalmente dos dedos dos pés;
- O PRAC foi também da opinião de que ainda não é claro um mecanismo de ação que permita compreender que doentes estão em risco;
- O PRAC foi da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe;
- O PRAC observou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados desses acontecimentos;
- Por conseguinte, o PRAC considerou que o risco poderá constituir um possível efeito de classe;
- Dado que não foi possível identificar fatores de risco específicos à exceção dos fatores de risco gerais de amputação que podem contribuir para os acontecimentos, o PRAC recomendou que os doentes sejam aconselhados sobre cuidados podológicos preventivos de rotina e a manter uma hidratação adequada como conselho geral para prevenir amputações;
- Por conseguinte, o PRAC foi da opinião de que o risco de amputações dos membros inferiores deve ser incluído na informação do medicamento para todos os medicamentos indicados no Anexo A, com uma advertência a realçar para os profissionais de saúde e para os doentes a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A advertência para a canagliflozina também inclui a informação de que, em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação, pode ser considerada a descontinuação do tratamento. Para a canagliflozina, as amputações dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) também foram incluídas na informação do medicamento como uma reação adversa medicamentosa;
- O PRAC também considerou que deve ser recolhida informação adicional sobre acontecimentos de amputação através de formulários de notificação de casos (CRF) apropriados para ensaios clínicos, questionários de seguimento para casos pós-comercialização, uso de listas comuns de termos preferidos (TP) MedDRA para acontecimentos precedentes de amputação e meta-análises apropriadas de estudos de grandes dimensões, incluindo

estudos de resultados cardiovasculares. Todos os PGR devem ser atualizados em conformidade através de uma alteração apropriada a submeter não mais do que um mês após a decisão da Comissão Europeia;

O PRAC concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2 identificados no Anexo A permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento e das atividades adicionais de farmacovigilância a refletir no PGR.

Por conseguinte, o PRAC recomendou que era necessária a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos supramencionados identificados no Anexo A, para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

#### ***Conclusão geral***

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy.