

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate
Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate
Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate
Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 1000 mg.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare alb-gălbuie, inscripționat cu „S5” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „850” pe cealaltă parte (lungimea comprimatului: 19,2 mm, lățimea comprimatului: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare galben-marونیu, inscripționat cu „S5” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „1000” pe cealaltă parte (lungimea comprimatului: 21,1 mm, lățimea comprimatului: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare roz-albă, inscripționat cu „S12” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „850” pe cealaltă parte (lungimea comprimatului: 19,2 mm, lățimea comprimatului: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, oval, de culoare marونیu închis, purpurie, inscripționat cu „S12” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „1000” pe cealaltă parte (lungimea comprimatului: 21,1 mm, lățimea comprimatului: 9,7 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Synjardy este indicat în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca supliment la dietă și la exercițiul fizic

- la pacienți controlați insuficient numai cu doza tolerată maximă de metformină
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienți controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente
- la pacienți cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

Pentru rezultatele studiilor referitoare la asocieri, efectele legate de controlul glicemiei și evenimentele cardiovasculare, precum și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/min)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

La pacienți controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de Synjardy trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.

Când Synjardy este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Pentru pacienții care trec de la comprimate separate de empagliflozin și metformină

Pacienților care trec de la comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la Synjardy trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost administrată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

Pentru doze diferite de metformină, Synjardy este disponibil în concentrații de empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 850 mg, empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 1000 mg, empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 850 mg și empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 1000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară. RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Synjardy, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1: Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală

RFG ml/min	Metformină	Empagliflozin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Doza zilnică maximă este de 25 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Empagliflozin nu trebuie inițiat. Doza trebuie ajustată până la sau menținută la o doză zilnică maximă de 10 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Empagliflozin nu este recomandat.
<30	Metformina este contraindicată	Empagliflozin nu este recomandat.

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei. Deoarece metformina se excretă prin rinichi, iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși la o scădere a funcției renale, Synjardy trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru prevenirea apariției acidozei lactice asociată cu administrarea de metformină, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4). La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8). Din cauza experienței terapeutice limitate cu empagliflozin la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Synjardy la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Synjardy trebuie administrat de două ori pe zi împreună cu alimente, pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate cu administrarea de metformină. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să continue un regim dietetic hipocaloric.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte. Cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în același timp. În acest caz, doza omisă trebuie sărită.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Pre-comă diabetică.
- Insuficiență renală severă (GFR < 30 ml/min).
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc.

- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, infarct miocardic recent, șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Synjardy nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

Cetoacidoză diabetică

Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital, în cadrul studiilor clinice și ulterior punerii pe piață, la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin. Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați în vederea efectuării unor intervenții chirurgicale majore sau care au afecțiuni acute severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează.

Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispuce la cetoacidoză.

Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu diabet de tip 1 nu a fost stabilită și empagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet de tip 1. Date limitate provenite din studiile clinice sugerează faptul că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet tip 1 sunt tratați cu inhibitori de SGLT2.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminei trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Synjardy este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai expuși riscului de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, Synjardy poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și celei renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină (vezi pct. 4.3).

Leziuni hepatice

Cazuri de leziuni hepatice au fost raportate atunci când s-a administrat empagliflozin în cadrul studiilor clinice. Nu s-a stabilit o relație de cauzalitate între empagliflozin și leziunea hepatică.

Intervenție chirurgicală

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Risc de depleție volemică

Pe baza modului de acțiune al inhibitorilor SGLT2, diureza osmotică asociată cu glicozuria terapeutică poate duce la o scădere moderată a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Prin urmare, se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează Synjardy prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu, tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, examen fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv determinarea valorii hematocritului) și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu Synjardy.

Infecții ale căilor urinare

În studiile cumulate controlate cu placebo, în regim dublu-orb, cu durata cuprinsă între 18 și 24 de săptămâni, frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca reacții adverse a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg în condițiile tratamentului preexistent cu metformină comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament cu placebo sau empagliflozin 25 mg în condițiile tratamentului de fond cu metformină (vezi pct. 4.8). Infecțiile complicate ale căilor urinare (inclusiv infecții grave ale căilor urinare, pielonefrită sau urosepsis) au apărut cu frecvență similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin comparativ cu placebo. Cu toate acestea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții cu infecții complicate ale căilor urinare.

Amputații la nivelul membrelor inferioare

A fost observată o creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal a halucelui) în studiile clinice pe termen lung aflate în desfășurare, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. La fel ca în cazul tuturor pacienților diabetici, este important ca pacienții să primească consiliere privind îngrijirea preventivă de rutină a picioarelor.

Valori crescute ale hematocritului

Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu empagliflozin (vezi pct. 4.8).

Vârstnici

Efectul empagliflozinului asupra glicozuriei este asociat cu diureză osmotică, care ar putea afecta starea de hidratare. Pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare pot prezenta un risc crescut de depleție volemică. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială aportului volemic în cazul administrării concomitente de medicamente care pot determina depleție volemică (de exemplu diuretice, inhibitori ECA). Experiența terapeutică este limitată la pacienții cu vârsta de 85 ani și mai mare. Nu se recomandă începerea tratamentului la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienți cu clasa NYHA (New York Heart Association - Asociația de Cardiologie din New York) I-II este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu empagliflozin la pacienți cu clasa NYHA III-IV. În cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME, la 10,1% dintre pacienți s-a raportat insuficiență cardiacă la momentul inițial. Scăderea numărului de decese de etiologie cardiovasculară la acești pacienți a fost similară cu cea înregistrată la populația de studiu totală.

Evaluarea analizelor de laborator ale urinei

Datorită mecanismului de acțiune al acestui medicament, pacienții care urmează tratament cu Synjardy vor avea glicozurie pozitivă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de empagliflozin și metformină nu modifică în mod semnificativ farmacocinetica empagliflozinului sau metforminei la subiecți sănătoși.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile referitoare la fiecare substanță activă în parte.

Empagliflozin

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Având în vedere faptul că Synjardy conține empagliflozin, acesta poate accentua efectul diuretic al tiazidei și al diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot crește riscul de hipoglicemie. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu empagliflozin, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efecte ale altor medicamente asupra empagliflozinului

Datele *in vitro* sugerează faptul că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronidarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 și UGT2B7. Empagliflozin este un substrat al transportorilor implicați în procesul de absorbție la om, OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, dar nu OAT1 și OCT2. Empagliflozin este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență a cancerului mamar (BCRP).

Administrarea concomitentă de empagliflozin și probenecid, un inhibitor al enzimelor UGT și al OAT3, a determinat o creștere cu 26% a concentrațiilor plasmatice maxime ale empagliflozinului (C_{max}) și cu 53% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Efectul inducției UGT asupra empagliflozinului nu a fost studiat. Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai enzimelor UGT trebuie evitată datorită riscului potențial de eficacitate scăzută.

Un studiu de interacțiune cu gemfibrozil, un inhibitor *in vitro* al transportorilor OAT3 și OATP1B1/1B3, a demonstrat o creștere a valorii C_{max} a empagliflozinului cu 15% și a valorii ASC cu 59% în urma administrării concomitente. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Inhibarea transportorilor OATP1B1/1B3 prin administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat o creștere cu 75% a valorii C_{max} și cu 35% a valorii ASC a empagliflozinului. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Expunerea la empagliflozin a fost similară cu și fără administrarea concomitentă de verapamil, un inhibitor al gp-P, ceea ce indică faptul că inhibarea gp-P nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra empagliflozinului.

Studiile de interacțiune sugerează faptul că farmacocinetica empagliflozinului nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu metformină, glimepiridă, pioglitazonă, sitagliptin, linagliptin, warfarină, verapamil, ramipril, simvastatină, torasemidă și hidroclorotiazidă.

Efecte ale empagliflozinului asupra altor medicamente

Pe baza studiilor *in vitro*, empagliflozin nu inhibă, inactivează sau induce izoformele CYP450. Empagliflozin nu inhibă UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 sau UGT2B7. Prin urmare, se consideră că interacțiunile medicamentoase care implică izoformele majore ale CYP450 și UGT în cazul administrării concomitente a empagliflozinului și a substraturilor acestor enzime sunt considerate improbabile.

Empagliflozin nu inhibă gp-P la doze terapeutice. Pe baza studiilor *in vitro*, se consideră că este puțin probabil ca empagliflozin să producă interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale gp-P. Administrarea concomitentă de digoxină, un substrat al gp-P, împreună cu empagliflozin a determinat o creștere cu 6% a valorii ASC și cu 14% a valorii C_{max} a digoxinei. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

In vitro, empagliflozin nu inhibă transportorii implicați în procesul de absorbție la om, cum sunt OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic și, prin urmare, interacțiunile medicamentoase cu substraturile acestor transportori implicați în procesul de absorbție sunt considerate improbabile.

Studiile cu privire la interacțiune efectuate la voluntari sănătoși sugerează faptul că empagliflozin nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, glimepiridei, pioglitazonei, sitagliptinului, linagliptinului, simvastatinei, warfarinei, ramiprilului, digoxinei, diureticelor și contraceptivelor orale.

Metformină

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Medicamente cationice

Medicamentele cationice eliminate prin secreție tubulară renală (de exemplu, cimetidina) pot interacționa cu metformina prin competiție pentru sistemele comune de transport tubular renal.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Asocieri care necesită precauții de utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Glucocorticoizii (administrați sistemic sau local), beta-2-agoniștii și medicamentele diuretice au acțiune hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și glicemia trebuie monitorizată mai frecvent mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament hipoglicemiant va fi modificată pe parcursul tratamentului cu medicamentul administrat concomitent sau la întreruperea administrării acestuia.

Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot crește riscul de hipoglicemie. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu metformină, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de secretagog al insulinei, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea acestui medicament sau a empagliflozinului la gravide sunt inexistente. Studiile la animale demonstrează faptul că empagliflozin traversează placenta în ultima fază a gestației într-o măsură foarte limitată, dar nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la prima fază de dezvoltare a embrionului. Cu toate acestea, studiile la animale au indicat reacții adverse asupra dezvoltării postnatale. Date limitate indică faptul că utilizarea metforminei la femeile gravide nu este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile la animale la care s-a administrat o asociere de empagliflozin și metformină sau metformină în monoterapie au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea acestui medicament, dar trebuie utilizată insulină pentru menținerea glicemiei la valori pe cât posibil normale, pentru a reduce riscul de malformații fetale asociate cu valori anormale ale glicemiei.

Alăptarea

Metformina se excretă în laptele uman. Nu s-au evidențiat efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați de către femeile tratate. Nu sunt disponibile date cu privire la excreția empagliflozinului în laptele uman. Datele la animale au evidențiat excreția empagliflozinului și metforminei în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele acestui medicament sau ale empagliflozinului asupra fertilității la om. Studiile la animale la care s-au administrat empagliflozin și metformină nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Synjardy are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, în special atunci când Synjardy este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Siguranța administrării empagliflozinului ca tratament suplimentar la metformină a fost evaluată la un număr total de 12245 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care au fost tratați în cadrul studiilor clinice, dintre care la 8199 pacienți s-a administrat empagliflozin suplimentar la tratamentul cu metformină, fie în monoterapie, fie adăugat la o sulfoniluree, pioglitazonă sau insulină.

Studiile dublu-orb controlate cu placebo, având o durată de expunere de 18 până la 24 de săptămâni, au inclus 3456 pacienți, dintre care 1271 au fost tratați cu empagliflozin 10 mg suplimentar la tratamentul cu metformină, iar 1259 cu empagliflozin 25 mg suplimentar la tratamentul cu metformină. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice au fost hipoglicemie în asociere cu insulină și/sau sulfoniluree, infecții ale căilor urinare, infecții ale aparatului genital și diureză crescută (vezi descrierea reacțiilor adverse selectate). În cadrul studiilor clinice cu empagliflozin suplimentar la tratamentul cu metformină nu au fost identificate reacții adverse suplimentare comparativ cu reacțiile adverse ale fiecărui medicament în parte.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) sau foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în cadrul studiilor controlate cu placebo

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>		Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale ^{1,2} Infecție a căilor urinare ^{1,2}			
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (atunci când se utilizează împreună cu sulfoniluree sau insulină) ¹	Sete ²		Cetoacidoză diabetică ^{a, b}	Acidoză lactică ³ Deficit de vitamină B12 ^{3,4}
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Disgeuzie ³			
<i>Tulburări vasculare</i>			Depleție volemică ^{1, 2}		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Simptome gastro-intestinale ^{3,5}				
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					Anomalii ale testelor funcțiilor hepatice ³ Hepatită ³
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit (generalizat) ^{2,3}			Eritem ³ Urticarie ³
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Diureză crescută ^{1, 2}	Disurie ²		
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a lipidelor plasmatică ^{2 c}	Creșterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară ¹ Creștere a hematocritului ^{2,d}		

¹ Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

² Reacții adverse identificate pentru monoterapia cu empagliflozin

³ Reacții adverse identificate pentru monoterapia cu metformină

⁴ Tratamentul pe termen lung cu metformină a fost asociat cu o scădere a absorbției vitaminei B12, care poate determina foarte rar un deficit de vitamină B12 semnificativ din punct de vedere clinic (de exemplu, anemie megaloblastică)

⁵ Simptomele gastro-intestinale, cum sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență, apar mai frecvent la începerea tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

^a derivat din experiența ulterioară punerii pe piață

^b vezi pct. 4.4

^c Creșterile procentuale medii față de valoarea inițială pentru empagliflozin 10 mg și respectiv 25 mg comparativ cu placebo au fost: colesterol total 5,0% și 5,2% comparativ cu 3,7%; HDL-colesterol

4,6% și 2,7% comparativ cu -0,5%; LDL-colesterol 9,1% și 8,7% comparativ cu 7,8%; trigliceride 5,4% și 10,8% comparativ cu 12,1%.

^d Modificările medii față de valoarea inițială ale hematocritului au fost de 3,6% și 4,0% pentru empagliflozin 10 mg și respectiv 25 mg, comparativ cu 0% pentru placebo. În cadrul studiului EMPA-REG Outcome, valorile hematocritului au revenit aproximativ la valorile inițiale, după o perioadă de urmărire de 30 zile după oprirea tratamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

Frecvența hipoglicemiei a depins de tratamentul de fond administrat în studiile respective și a fost similară pentru empagliflozin și placebo atunci când cele două medicamente s-au administrat suplimentar la tratamentul cu metformină, suplimentar la tratamentul cu linagliptin și metformină, pentru asocierea empagliflozin – metformină la pacienții naivi la medicament, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină în calitate de componente individuale și suplimentar la tratamentul standard de îngrijire. S-a observat o frecvență crescută atunci când empagliflozin s-a administrat suplimentar la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5% și placebo: 8,4%) sau suplimentar la tratamentul cu metformină și insulină (empagliflozin 10 mg: 31,3%, empagliflozin 25 mg: 36,2%, placebo 34,7%).

Hipoglicemie majoră (evenimente care necesită asistență medicală)

Frecvența generală a evenimentelor hipoglicemice majore la pacienți a fost scăzută (< 1%) și similară pentru empagliflozin și placebo atunci când cele două medicamente s-au administrat suplimentar la tratamentul cu metformină, precum și pentru asocierea empagliflozin – metformină la pacienții naivi la medicament, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină în calitate de componente individuale și suplimentar la tratamentul standard de îngrijire. Evenimentele hipoglicemice majore au apărut la 0,5%, 0% și 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg și placebo suplimentar la tratamentul cu metformină și, respectiv, cu insulină. Niciun pacient nu a avut un eveniment hipoglicemic major în cazul asocierii cu metformină și cu o sulfoniluree și în cazul administrării suplimentare la tratamentul cu linagliptin și metformină.

Infecții ale căilor urinare

Frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca reacții adverse a fost mai mare la pacienții tratați cu metformină cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg (8,8%) comparativ cu empagliflozin 25 mg (6,6%) sau placebo (7,8%). Similar administrării de placebo, infecția căilor urinare a fost raportată mai frecvent în cazul administrării de empagliflozin la pacienți cu antecedente de infecții ale căilor urinare cronice sau recurente. Intensitatea (ușoară/moderată/severă) a infecțiilor căilor urinare a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile căilor urinare raportate ca reacții adverse au fost mai frecvente la pacientele cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg comparativ cu placebo, dar nu și în cazul administrării de empagliflozin 25 mg. Frecvențele infecțiilor căilor urinare au fost scăzute la pacienții de sex masculin și au fost echilibrate între grupurile de tratament.

Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale

Candidoza vaginală, vulvovaginita, balanita și alte infecții genitale au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu metformină și cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (4,0%) și empagliflozin 25 mg (3,9%) comparativ cu placebo (1,3%) și au fost raportate mai frecvent la pacientele în cazul administrării empagliflozin comparativ cu placebo. Diferența în ceea ce privește frecvența a fost mai puțin pronunțată la pacienții de sex masculin. Infecțiile tractului genital au fost ușoare și moderate ca intensitate; nu au existat infecții de intensitate severă.

Diureză crescută

După cum s-a preconizat pe baza mecanismului de acțiune, diureza crescută (pe baza evaluării prin identificarea termenilor predefiniți, incluzând polakiurie, poliurie și nicturie) a fost observată cu frecvență mai mare la pacienții tratați cu metformină și cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg (3%), empagliflozin 25 mg (2,9%) comparativ cu placebo (1,4%) suplimentar la tratamentul cu

metformină. În general, diureza crescută a fost de intensitate ușoară sau moderată. Frecvența cazurilor de nicturie raportate a fost comparabilă între placebo și empagliflozin (< 1%).

Depleție volemică

Frecvența generală a cazurilor de depleție volemică (incluzând termenii predefiniți de tensiune arterială (măsurată în ambulator) scăzută, tensiune arterială sistolică scăzută, deshidratare, hipotensiune arterială, hipovolemie, hipotensiune arterială ortostatică și sincopă) a fost scăzută la pacienții tratați cu metformină cărora li s-a administrat empagliflozin: 0,6% pentru empagliflozin 10 mg, 0,3% pentru empagliflozin 25 mg și 0,1% pentru placebo. Efectul empagliflozinului asupra glicozuriei este asociat cu diureza osmotică, care ar putea afecta starea de hidratare la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste. La pacienții cu vârsta \geq 75 ani, depleția volemică a fost raportată la un singur pacient căruia i s-a administrat empagliflozin 25 mg suplimentar la tratamentul cu metformină.

Creșterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară

Frecvența globală a pacienților cu creștere a creatininei sanguine și scădere a ratei de filtrare glomerulară a fost similară în grupurile cu empagliflozin și placebo administrate suplimentar la tratamentul cu metformină (creșterea creatininei sanguine: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; scăderea ratei de filtrare glomerulară: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,2%).

Creșterile inițiale ale creatininei și scăderile inițiale ale ratelor estimate ale filtrării glomerulare la pacienții tratați cu empagliflozin ca tratament adjuvant pe lângă cel cu metformin au fost, în general, tranzitorii în cursul tratamentului continuu sau au fost reversibile după întreruperea administrării medicamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Empagliflozin

În cadrul studiilor clinice controlate, dozele unice de empagliflozin de până la 800 mg (echivalent cu valori de 32 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la voluntari sănătoși și dozele zilnice multiple de empagliflozin de până la 100 mg (care corespund unor valori de 4 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nu au evidențiat semne de toxicitate. Empagliflozin a crescut glicozuria, ceea ce a dus la o creștere a volumului urinar. Creșterea observată a volumului urinar nu a fost dependentă de doză și nu prezintă semnificație clinică. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 800 mg la om.

Metformină

Hipoglicemia nu a fost observată în cazul administrării unor doze de metformină de până la 85 g, cu toate că în aceste situații s-a dezvoltat acidoză lactică. Supradozajul cu cantități mari de metformină sau prezența unor riscuri concomitente poate duce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală, iar tratamentul acesteia trebuie efectuat în spital.

Terapie

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie inițiat în mod adecvat, în funcție de starea clinică a pacientului. Cea mai eficace metodă de eliminare a lactatului și metforminei este hemodializa. Nu a fost studiată eliminarea empagliflozinului prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în tratarea diabetului zaharat, combinații de medicamente cu administrare orală pentru scăderea glicemiei, cod ATC: A10BD20.

Mecanism de acțiune

Synjardy asociază două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: empagliflozin, un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și metformină clorhidrat, un membru al clasei biguanidelor.

Empagliflozin

Empagliflozin este un inhibitor competitiv reversibil, cu potență crescută (CI_{50} de 1,3 nmol) și selectiv al SGLT2. Empagliflozin nu inhibă alți transportori de glucoză importanți pentru transportul glucozei în țesuturile periferice și este de 5000 ori mai selectiv pentru SGLT2 față de SGLT1, principalul transportor responsabil pentru absorbția glucozei în intestin. SGLT2 este foarte bine reprezentat la nivel renal, în timp ce reprezentarea în alte țesuturi este absentă sau foarte redusă. Acesta este responsabil, în calitate de transportor predominant, de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie, o cantitate mai mare de glucoză este filtrată și reabsorbită.

Empagliflozin ameliorează controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin scăderea reabsorbției glucozei la nivel renal. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin intermediul acestui mecanism glicozuric depinde de glicemie și de RFG. Inhibarea SGLT2 la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie duce la glicozurie excesivă. În plus, inițierea tratamentului cu empagliflozin determină creșterea excreției de sodiu, ceea ce duce la diureză osmotică și reducerea volumului intravascular.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, glicozuria a crescut imediat după administrarea primei doze de empagliflozin și este continuă în intervalul de administrare al dozelor de 24 ore. Glicozuria crescută s-a menținut la sfârșitul perioadei de tratament de 4 săptămâni cu empagliflozin 25 mg, cu valori medii de aproximativ 78 g/zi. Glicozuria crescută a determinat o scădere imediată a concentrațiilor plasmatiche de glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Empagliflozin îmbunătățește atât valorile glucozei plasmatiche în condiții de repaus alimentar, cât pe cele postprandiale. Mecanismul de acțiune al empagliflozinului este independent de funcțiile celulelor beta și de metabolismul insulinei și acest lucru contribuie la un risc scăzut de hipoglicemie. S-a observat o îmbunătățire a markerilor surrogat ai funcțiilor celulelor beta, incluzând Evaluarea B a modelului de homeostază [Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β)]. În plus, glicozuria declanșează pierderea calorică, asociată cu pierderea țesutului adipos și scăderea greutatei corporale. Glicozuria observată în cazul administrării empagliflozinului este asociată cu diureză ușoară, care poate contribui la o scădere constantă și moderată a tensiunii arteriale. Glicozuria, natriureza și diureza osmotică observate în cazul tratamentului cu empagliflozin pot contribui la îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

Metformină

Metformina este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, care determină scăderea glicemiei bazale și postprandiale. Nu stimulează secreția de insulină și prin urmare nu provoacă hipoglicemie.

Metformina poate acționa prin 3 mecanisme:

- reducerea producției de glucoză la nivel hepatic prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei,
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea absorbției și utilizării periferice a glucozei,
- și prin întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen sintetazei. Metformina mărește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari de glucoză (GLUT) cunoscuți în prezent.

Independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformina prezintă efecte favorabile asupra metabolismului lipidic la om. Acest fapt a fost demonstrat în cazul administrării de doze terapeutice în cadrul unor studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformina reduce concentrațiile plasmatiche de colesterol total, LDL colesterol și trigliceride.

Eficacitate și siguranță clinică

Atât îmbunătățirea controlului glicemiei, cât și scăderea morbidității și mortalității de etiologie cardiovasculară sunt parte integrantă a tratamentului diabetului zaharat de tip 2.

Eficacitatea glicemică și rezultatele cardiovasculare au fost evaluate la un număr total de 10366 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 în cadrul a 9 studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă, cu durata de cel puțin 24 săptămâni; dintre aceștia, la 2950 pacienți s-a administrat empagliflozin 10 mg și la 3701 pacienți s-a administrat empagliflozin 25 mg suplimentar la tratamentul cu metformină. Dintre aceștia, 266 sau 264 pacienți au fost tratați cu empagliflozin 10 mg sau respectiv 25 mg suplimentar la tratamentul asociat cu metformină și insulină.

Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformină cu sau fără administrarea altor medicamente antidiabetice (pioglitazonă, o sulfoniluree, inhibitori ai DPP-4 și insulină) a determinat îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale HbA1c, glucozei plasmatică în condiții de repaus alimentar (FPG), greutatea corporală și tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Administrarea de empagliflozin 25 mg a determinat un procent mai mare de pacienți la care s-a atins obiectivul terapeutic privind valorile HbA1c sub 7% și un număr mai mic de pacienți care au necesitat tratament glicemic de urgență comparativ cu administrarea de empagliflozin 10 mg și placebo. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, s-au observat reduceri numerice mai mici ale HbA1c în cazul tratamentului cu empagliflozin. O valoare inițială mai mare a HbA1c a fost asociată cu o scădere mai mare a HbA1c. În plus, empagliflozinul administrat ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire a determinat scăderea mortalității de etiologie cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu boli cardiovasculare diagnosticate.

Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu metformină, sulfoniluree, pioglitazonă

Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu metformină, metformină și o sulfoniluree sau pioglitazonă și metformină a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$) a HbA1c și a greutății corporale comparativ cu placebo (Tabelul 3). În plus, acesta a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG și a tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu placebo.

În faza de extensie dublu-orbă, controlată prin placebo, a acestor studii, scăderile HbA1c, greutatea corporală și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din cadrul studiilor de 24 săptămâni controlate prin placebo

Tratament suplimentar la terapia cu metformină^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,94	7,86
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	79,73	81,59	82,21
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
TA sistolică (mmHg)²			
Valoare inițială (medie)	128,6	129,6	130,0
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Tratament suplimentar la terapia cu metformină și o sulfoniluree^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	8,15	8,07	8,10
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	76,23	77,08	77,50
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
TA sistolică (mmHg)²			
Valoare inițială (medie)	128,8	128,7	129,3
Modificare față de valoarea	-1,4	-4,1	-3,5

inițială ¹			
Diferență față de placebo ¹ (ÎÎ 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Tratament suplimentar la terapia cu pioglitazonă + metformină^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	8,15	8,07	8,10
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Diferență față de placebo ¹ (ÎÎ 97,5%)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7 % cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7%²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	79,45	79,44	80,98
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,40	-1,74	-1,59
Diferență față de placebo ¹ (ÎÎ 97,5%)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
TA sistolică (mmHg)^{2,3}			
Valoare inițială (medie)	125,5	126,3	126,3
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,8	-3,5	-3,3
Diferență față de placebo ¹ (ÎÎ 95%)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

^b Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformină (SCA, LOCF)

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

² Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

³ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

* valoare $p < 0,0001$

** valoare $p < 0,01$

Empagliflozin în asociere cu metformină la pacienții naivi la tratament

A fost efectuat un studiu cu design factorial, cu durata de 24 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța empagliflozinului la pacienții naivi la medicament. Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformină (5 mg și 500 mg; 5 mg și 1000 mg; 12,5 mg și 500 mg și 12,5 mg și 1000 mg de două ori pe zi) a generat îmbunătățiri semnificative statistice ale HbA1c (Tabelul 4) și a condus la o reducere mai mare a FPG (comparativ cu componentele individuale) și a greutății corporale (comparativ cu metformina).

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate la 24 săptămâni, în care se compară asocierea empagliflozin plus metformină cu componentele individuale^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformină ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Fără Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Fără Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Valoarea inițială (medie)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparație cu empa (ÎI 95%) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Comparație cu met (ÎI 95%) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformină; empa = empagliflozin

¹ medie ajustată cu valoarea inițială

^a Analizele au fost efectuate pe un set complet de analiză (SCA) folosind o abordare bazată pe cazurile observate (CO)

^b Administrat în două doze egale pe zi, în cazul administrării împreună cu metformina

^c Administrat în două doze egale pe zi

*p≤0,0062 pentru HbA1c

Empagliflozin la pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptin

La pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptin 5 mg, tratamentul cu ambele doze de empagliflozin 10 mg sau 25 mg a determinat reduceri semnificative statistice ($p < 0,0001$) ale HbA1c și greutateii corporale comparativ cu placebo (Tabelul 5). În plus, acesta a determinat reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale FPG, tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu placebo.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate ale unui studiu cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo la pacienți controlați inadecvat cu metformină și linagliptin 5 mg

Suplimentar la tratamentul cu metformină și linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valoarea inițială (medie)	7,96	7,97	7,97
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,14	-0,65	-0,56
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacienți (%) care au atins HbA1c <7% cu o valoare inițială a HbA1c ≥7%²			
N	106	109	110
Greutate corporală (kg)³			
Valoarea inițială (medie)	82,3	88,4	84,4
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
TA sistolică (mmHg)⁴			
Valoarea inițială (medie)	130,1	130,4	131,0
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Medie ajustată cu valoarea inițială

² Nu s-a evaluat semnificația statistică; nu face parte din procedura de testare secvențială pentru criteriile de evaluare secundare

³ Modelul mixt cu măsurători repetate (MMRM) pe SCA a inclus valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc (MDRD), regiunea geografică, vizita, tratamentul și tratamentul în funcție de interacțiunea cu vizita. Pentru greutate a fost inclusă greutatea inițială.

⁴ MMRM a inclus valoarea inițială a TA sistolice și valoarea inițială a HbA1c drept covariabile liniare și valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică, tratamentul, vizita și interacțiunea vizită-tratament ca efecte fixe.

⁵ Pacienților randomizați la grupul cu placebo li s-a administrat placebo și linagliptin 5 mg cu tratament de fond cu metformină

⁶ Pacienților randomizați la grupurile cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg li s-a administrat empagliflozin 10 mg sau 25 mg și linagliptin 5 mg cu tratament de fond cu metformină

*Valoare p<0,0001

La un subgrup prespecificat de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c mai mare sau egală cu 8,5%, reducerea față de valoarea inițială a HbA1c a fost de -1,3% în cazul empagliflozin 10 mg sau 25 mg la 24 săptămâni (p<0,0001), comparativ cu placebo.

Date privind tratamentul de 24 de luni cu empagliflozin suplimentar metforminei comparativ cu glimepiridă

În cadrul unui studiu care a comparat eficacitatea și siguranța empagliflozin 25 mg față de glimepiridă (până la 4 mg pe zi) la pacienți cu un control glicemic inadecvat cu monoterapia cu metformină, tratamentul zilnic cu empagliflozin a dus la o scădere mai mare a HbA1c (Tabelul 6), și la o scădere semnificativă clinic a FPG, comparativ cu glimepirida. Empagliflozin administrat zilnic a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a greutății corporale, a tensiunii arteriale sistolice și

diastolice și la reducerea semnificativă din punct de vedere statistic a procentului de pacienți cu evenimente de hipoglicemie comparativ cu glimepirida (2,5% pentru empagliflozin, 24,2% pentru glimepiridă, $p < 0,0001$).

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 104 în cadrul unui studiu controlat prin substanță activă, în care s-a comparat empagliflozin cu glimepiridă ca tratament suplimentar la metformină^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepiridă^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	7,92	7,92
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,66	-0,55
Diferență față de glimepiridă ¹ (ÎI 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c $\geq 7\%$²	33,6	30,9
N	765	780
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	82,52	83,03
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,12	1,34
Diferență față de glimepiridă ¹ (ÎI 97,5 %)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
TA sistolică (mmHg)³		
Valoare inițială (medie)	133,4	133,5
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,1	2,5
Diferență față de glimepiridă ¹ (ÎI 97,5 %)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

^b Până la 4 mg glimepiridă

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

² Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

³ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

* valoare $p < 0,0001$ pentru non-inferioritate și valoare $p = 0,0153$ pentru superioritate

** valoare $p < 0,0001$

Tratament suplimentar la terapia cu insulină

Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat suplimentar la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină cu administrare concomitentă de metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni și al ultimelor 12 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unor valori ale glicemiei preprandiale < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] și ale glicemiei postprandiale < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] între săptămânile 19 și 40.

În săptămâna 18, empagliflozin a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c comparativ cu placebo (Tabelul 7).

În săptămâna 52, tratamentul cu empagliflozin a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c și o economisire a insulinei comparativ cu placebo și la o scădere a greutății corporale.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 52 în cadrul unui studiu controlat cu placebo cu empagliflozin administrat suplimentar la doze zilnice repetate de insulină, cu terapie concomitentă cu metformină

	Placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) în săptămâna 18^a			
Valoare inițială (medie)	8,29	8,42	8,29
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) în săptămâna 52^b			
Valoare inițială (medie)	8,26	8,43	8,38
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c < 7% cu valoare inițială a HbA1c ≥ 7% în săptămâna 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Doza de insulină (UI/zi) în săptămâna 52^{b, 3}			
Valoare inițială (medie)	91,01	91,77	90,22
Modificare față de valoarea inițială ¹	12,84	0,22	-2,25
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Greutate corporală (kg) în săptămâna 52^b			
Valoare inițială (medie)	97,78	98,86	94,93
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,42	-2,47	-1,94
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformină (SCA, LOCF)

^b Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformină (Persoane care au completat PPS, LOCF)

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

² Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

³ Săptămânile 19-40: regim terapeutic până la obținerea obiectivului terapeutic (treat-to-target) pentru ajustarea dozei de insulină în vederea obținerii valorilor țintă predefinite ale glicemiei (preprandială < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandială < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* valoare p = 0,0005

** valoare p < 0,005

Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu insulină bazală

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat suplimentar la tratamentul cu insulină bazală cu metformină administrată concomitent au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo, cu durata de 78 de săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unei valori FPG < 110 mg/dl în următoarele 60 săptămâni.

În săptămâna 18, empagliflozin a determinat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c. Un procent mai mare de pacienți tratați cu empagliflozin și care aveau o valoare inițială a HbA1c $\geq 7,0\%$ au obținut o valoare țintă a HbA1c < 7% comparativ cu placebo (Tabelul 8).

La 78 de săptămâni, scăderea HbA1c și efectul empagliflozin de economisire a insulinei au fost menținute. În plus, empagliflozin a determinat o scădere a FPG, a greutății corporale și a tensiunii arteriale.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 78 în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu empagliflozin administrat suplimentar la insulină bazală cu metformină^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) în săptămâna 18			
Valoare inițială (medie)	8,02	8,21	8,35
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	8,03	8,24	8,29
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Doza de insulină bazală (UI/zi) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	49,61	47,25	49,37
Modificare față de valoarea inițială ¹	4,14	-2,07	-0,28
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Analiza de subgrup pentru setul complet de analiză (SCA) pentru pacienți cu tratament inițial suplimentar cu metformină - Subiecți care au încheiat studiul utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de tratamentul glicemic de urgență

¹ medie ajustată pentru valoarea inițială

* valoare $p < 0,0001$

** valoare $p \leq 0,025$

Empagliflozin și linagliptin ca tratament suplimentar la metformină

În cadrul unui studiu dublu-orb la pacienți cu control glicemic inadecvat, tratamentul cu o durată de 24 săptămâni cu ambele doze de empagliflozin și linagliptin administrat suplimentar la terapia cu metformină a determinat reduceri semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$) ale HbA1c (modificare față de valoarea inițială de -1,08% pentru empagliflozin 10 mg și linagliptin 5 mg, -1,19% pentru empagliflozin 25 mg și linagliptin 5 mg, -0,70% pentru linagliptin 5 mg). Comparativ cu linagliptin 5 mg, ambele doze de empagliflozin și linagliptin 5 mg au determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a FPG și a tensiunii arteriale. Ambele doze au determinat scăderi similare, semnificative din punct de vedere statistic, ale greutății corporale, exprimate în kg și ca modificare procentuală. Un procent mai mare de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 7,0\%$ și

tratați cu empagliflozin și linagliptin au obținut o valoare țintă a HbA1c < 7% comparativ cu linagliptin 5 mg. Reducerile HbA1c semnificative din punct de vedere clinic au fost menținute timp de 52 săptămâni.

Empagliflozin administrat de două ori pe zi față de o dată pe zi suplimentar la terapia cu metformină

Eficacitatea și siguranța empagliflozin administrat suplimentar de două ori pe zi față de o dată pe zi (doză zilnică de 10 mg și 25 mg) la pacienți cu control glicemic insuficient în monoterapie cu metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, toate tratamentele cu empagliflozin au dus la o scădere semnificativă a HbA1c față de valoarea inițială (medie generală 7,8%) comparativ cu placebo. Schemele terapeutice cu empagliflozin în doze de două ori pe un tratament de fond cu metformină au determinat reduceri comparabile ale HbA1c față de schemele terapeutice cu o doză pe zi, cu o diferență de tratament privind reducerile HbA1c de la momentul inițial până în săptămâna 16 de -0,02% (Î95% -0,16, 0,13) pentru empagliflozin 5 mg de două ori pe zi față de 10 mg o dată pe zi, și de -0,11% (Î95% -0,26, 0,03) pentru empagliflozin 12,5 mg de două ori pe zi față de 25 mg o dată pe zi.

Rezultate cardiovasculare

Studiul dublu-orb, controlat cu placebo EMPA-REG OUTCOME a comparat dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg cu placebo ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată. Un număr total de 7020 de pacienți (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) au fost tratați și urmăriți pe o perioadă mediană de 3,1 ani. Vârsta medie a fost de 63 ani, valoarea medie a HbA1c a fost de 8,1% și 71,5% dintre subiecți au fost de sex masculin. La momentul inițial, 74% dintre pacienți erau tratați cu metformină, 48% cu insulină și 43% cu o sulfoniluree. Aproximativ jumătate dintre pacienți (52,2%) aveau o valoare a RFG de 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m² și 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m².

În săptămâna 12, s-a observat o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c în comparație cu valoarea inițială de 0,11% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,65% (0,02) și 0,71% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 și 25 mg. După primele 12 săptămâni, controlul glicemiei a fost optimizat independent de tratamentul de investigație. Prin urmare, efectul a fost atenuat în săptămâna 94, cu o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c de 0,08% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,50% (0,02) și 0,55% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 și 25 mg.

Empagliflozinul a fost superior în scăderea criteriului de evaluare combinat principal al deceselor de etiologie cardiovasculară, infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal, comparativ cu placebo. Efectul tratamentului a avut la bază o reducere semnificativă a deceselor de etiologie cardiovasculară, fără nicio modificare semnificativă a incidenței infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal. Scăderea numărului deceselor de etiologie cardiovasculară a fost comparabilă pentru empagliflozin 10 mg și 25 mg (Figura 1) și a fost confirmată de o rată îmbunătățită a supraviețuirii generale (Tabelul 9).

Eficacitatea în profilaxia mortalității de etiologie cardiovasculară nu a fost stabilită concludent la utilizatorii de inhibitori ai DPP-4 sau la pacienții de rasă neagră, întrucât reprezentarea acestor grupuri în studiul EMPA-REG OUTCOME a fost limitată.

Tabelul 9: Efectul tratamentului privind criteriul de evaluare compozit principal, componentele acestuia și mortalitatea^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Timpul până la primul eveniment de deces CV, IM neletal sau accident vascular cerebral neletal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valoarea p pentru superioritate		0,0382
Deces CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valoarea p		<0,0001
IM neletal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valoarea p		0,2189
AVC neletal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valoarea p		0,1638
Mortalitatea de orice cauză N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valoarea p		<0,0001
Mortalitatea non-CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, IM = infarct miocardic

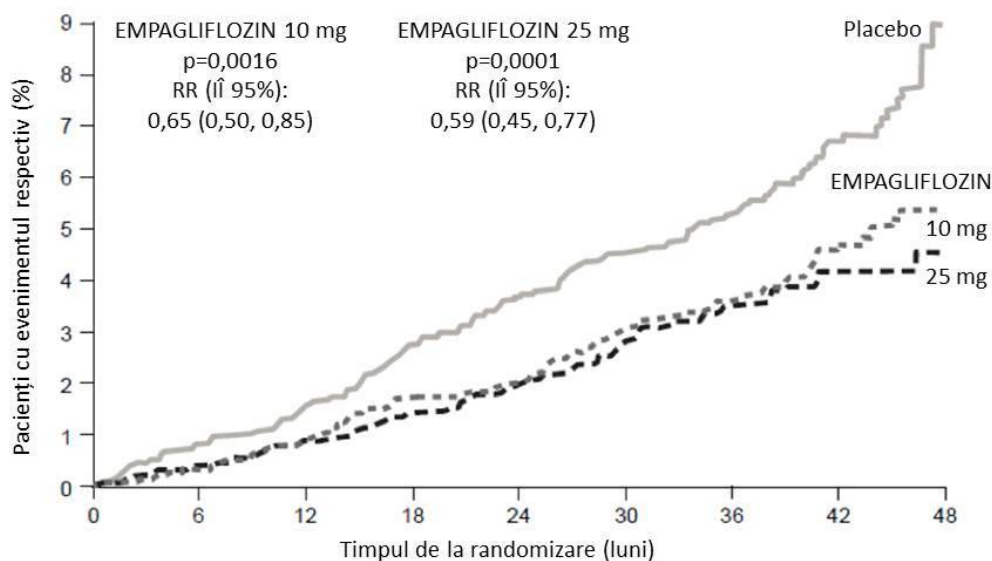
^a Setul tratat (ST), adică pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu

^b Date cumulate pentru dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg

* De la momentul includerii datelor din cadrul studiului într-o analiză intermediară, a fost aplicat un interval de încredere de 95,02%, care corespunde unei valori p sub 0,0498 pentru semnificație.

Figura 1 Timpul până la apariția decesului de etiologie cardiovasculară în studiul EMPA-REG OUTCOME

Dozele individuale de empagliflozin comparativ cu placebo



Nr. pacienți cu risc	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 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

Valorile glicemiei la 2 ore postprandial

Tratamentul cu empagliflozin suplimentar la metformină sau la metformină și o sulfoniluree a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a glicemiei la 2 ore postprandial (testul de toleranță la mese) la 24 de săptămâni (terapie suplimentară la metformină: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl; terapie suplimentară la metformină și o sulfoniluree: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pacienți cu valoare inițială a HbA1c $\geq 9\%$

În cadrul unei analize prespecificate la subiecți cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 9,0\%$, tratamentul cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg administrat suplimentar la metformină a dus la reduceri semnificative din punct de vedere statistic ale valorilor HbA1c în săptămâna 24 (modificarea medie ajustată față de valoarea inițială de -1,49% pentru empagliflozin 25 mg, -1,40% pentru empagliflozin 10 mg și 0,44% pentru placebo).

Greutate corporală

În cadrul unei analize cumulate prespecificate a datelor din 4 studii controlate cu placebo (68% din numărul total de pacienți aveau un tratament de fond cu metformină), tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere a greutății corporale (-2,04 kg pentru empagliflozin 10 mg, -2,26 kg pentru empagliflozin 25 mg și -0,24 kg pentru placebo) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52 (-1,96 kg pentru empagliflozin 10 mg, -2,25 kg pentru empagliflozin 25 mg și -0,16 kg pentru placebo).

Tensiune arterială

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo, cu durată de 12 săptămâni, la care au participat pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială, cărora li se administrau tratamente cu un medicament antidiabetic diferit și până la 2 medicamente antihipertensive. Tratamentul cu empagliflozin o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c și a valorilor medii ale tensiunii

arteriale sistolice și diastolice în interval de 24 ore, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (Tabelul 10). Tratamentul cu empagliflozin a dus la scăderi ale valorilor TAS și TAD în poziție șezândă.

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 12 în cadrul unui studiu controlat prin placebo cu empagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și tensiune arterială necontrolată^a

	Placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) în săptămâna 12¹			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,87	7,92
Modificare față de valoarea inițială ²	0,03	-0,59	-0,62
Diferență față de placebo ¹ (Î 95%) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
TAS în decurs de 24 ore în săptămâna 12³			
Valoare inițială (medie)	131,72	131,34	131,18
Modificare față de valoarea inițială ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Diferență față de placebo ⁴ (Î 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
TAD în decurs de 24 ore în săptămâna 12³			
Valoare inițială (medie)	75,16	75,13	74,64
Modificare față de valoarea inițială ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Diferență față de placebo ⁵ (Î 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Set complet de analiză (SCA)

¹ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență

² Medie ajustată pentru valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

³ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență sau modificarea tratamentului antihipertensiv de urgență cenzurat

⁴ Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAS, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

⁵ Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAD, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGc, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

* valoare $p < 0,0001$

** valoare $p < 0,001$

Într-o analiză cumulată prespecificată a datelor din 4 studii controlate cu placebo, tratamentul cu empagliflozin (68% din numărul total de pacienți aveau un tratament de fond cu metformin) a determinat o scădere a tensiunii arteriale sistolice (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) și a tensiunii arteriale diastolice (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52.

Metformină

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului intensiv al glicemiei în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformină după eșecul administrării numai a regimului dietetic a demonstrat următoarele:

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație legată de diabetul zaharat în grupul cu metformină (29,8 evenimente/1000 ani-pacient) față de numai regimul dietetic (43,3 evenimente/1000 ani-pacient), $p = 0,0023$, și față de grupele de tratament asociat cu sulfoniluree și monoterapie cu insulină (40,1 evenimente/1000 ani-pacient), $p = 0,0034$,

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice caz de mortalitate legată de diabetul zaharat: metformină 7,5 evenimente/1000 ani-pacient), numai regimul dietetic (12,7 evenimente/1000 ani-pacient), $p=0,017$,
- o reducere semnificativă a riscului absolut privind mortalitatea globală: 13,5 evenimente/1000 ani-pacient față de numai regimul dietetic 20,6 evenimente/1000 ani-pacient, ($p=0,011$) și față de grupele de tratament asociat cu sulfoniluree și monoterapie cu insulină 18,9 evenimente/1000 ani-pacient, $p=0,021$,
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente/1000 ani-pacient), numai regimul dietetic 18 evenimente/1000 ani-pacient, ($p=0,01$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Synjardy la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Synjardy

Rezultatele studiilor de bioechivalență la subiecți sănătoși au demonstrat bioechivalența dintre comprimatele în combinație fixă de Synjardy (empagliflozin/clorhidrat de metformină) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg, și 12,5 mg/1000 mg și administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

Administrarea de empagliflozin/metformină 12,5 mg/1000 mg împreună cu alimente a determinat o scădere cu 9% a ASC și o scădere cu 28% a C_{max} pentru empagliflozin, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Pentru metformină, ASC a scăzut cu 12% iar C_{max} a scăzut cu 26% comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra empagliflozinului și metforminei nu este considerat relevant din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, având în vedere recomandarea ca metformina să fie administrată împreună cu alimente, s-a propus ca Synjardy să fie de asemenea administrat împreună cu alimente.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecărei substanțe active prezente în Synjardy.

Empagliflozin

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale empagliflozinului au fost caracterizate pe larg la voluntari sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală, empagliflozin a fost absorbit rapid, cu concentrații plasmatice maxime care au apărut la un t_{max} median de 1,5 ore după administrarea dozei. Prin urmare, concentrațiile plasmatice au scăzut în mod bifazic, cu o fază de distribuție rapidă și o fază terminală relativ lentă. Valorile medii ale ASC și C_{max} plasmatice la starea de echilibru au fost de 1.870 nmol.h și de 259 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 10 mg o dată pe zi și de 4.740 nmol.h și 687 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 25 mg o dată pe zi. Expunerea sistemică la empagliflozin a crescut proporțional cu doza. Parametrii farmacocineticii ai empagliflozinului au fost similari după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru, ceea ce sugerează o farmacocinetică liniară în raport cu timpul. Nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica empagliflozinului între voluntarii sănătoși și pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Farmacocinetica empagliflozin 5 mg administrat de două ori pe zi și empagliflozin 10 mg administrat o dată pe zi a fost comparată la subiecți sănătoși. Expunerea globală (ASC_{ss}) a empagliflozin pe o perioadă de 24 ore, în care empagliflozin 5 mg a fost administrat de două ori pe zi, a fost similară cu cea a empagliflozin 10 mg, administrat o dată pe zi. După cum se preconizează, empagliflozin 5 mg

administrat de două ori pe zi a determinat o valoare mai scăzută a C_{max} și concentrații plasmatice minime (C_{min}) ale empagliflozin mai mari comparativ cu empagliflozin 10 mg administrat o dată pe zi.

Administrarea empagliflozinului 25 mg după o masă hiperlipidică și hipercalorică a determinat o expunere ușor mai mică; valoarea ASC a scăzut cu aproximativ 16%, iar valoarea C_{max} cu aproximativ 37% comparativ cu starea de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra farmacocineticii empagliflozinului nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic, iar empagliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente. Rezultate similare au fost obținute atunci când comprimatele de Synjardy în combinație fixă (empagliflozin/metformină) au fost administrate cu o masă hiperlipidică și hipercalorică.

Distribuție

S-a estimat că volumul de distribuție aparent la starea de echilibru este de 73,8 l pe baza analizei farmacocinetice a populației. După administrarea unei soluții orale de empagliflozin marcat [^{14}C]- la voluntari sănătoși, distribuția la nivelul eritrocitelor a fost de aproximativ 37%, iar legarea de proteinele plasmatice a fost de 86%.

Metabolizare

În plasma umană nu au fost detectați metaboliți majori ai empagliflozinului, definiți prin cel puțin 10% din materialul legat de medicamentul total, iar metaboliții cei mai numeroși au fost trei glucuroconjugăți (2-, 3- și 6-O glucuronid). Studiile *in vitro* au sugerat că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronidarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 și UGT1A9.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că timpul de înjumătățire terminal aparent prin eliminare al empagliflozinului este de 12,4 ore, iar clearance-ul oral aparent este de 10,6 l/oră. Clearance-ul oral al empagliflozinului a prezentat variabile între subiecți și reziduale de 39,1% și, respectiv, de 35,8%. În cazul administrării dozei o dată pe zi, concentrațiile plasmatice ale empagliflozinului la starea de echilibru au fost atinse până la a cincea doză. La starea de echilibru a fost observată o acumulare de până la 22%, compatibilă cu timpul de înjumătățire, care corespunde valorii ASC plasmatice. După administrarea unei doze orale de empagliflozin marcat [^{14}C] la voluntari sănătoși, aproximativ 96% din radioactivitatea legată de medicament a fost excretată prin fecale (41%) sau urină (54%). Cea mai mare parte a radioactivității legate de medicament și recuperate în materiile fecale a fost sub formă de medicament inițial nemodificat și aproximativ jumătate din radioactivitatea legată de medicament și excretată în urină a fost sub formă de medicament inițial nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei <30 - <90 ml/min) și la pacienții cu insuficiență renală/boală renală în stadiu terminal (BRST), valoarea ASC a empagliflozinului a crescut cu aproximativ 18%, 20%, 66% și, respectiv, 48% comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale empagliflozinului au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată și insuficiență renală gravă/BRST comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale empagliflozinului au fost cu aproximativ 20% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară și severă comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Analiza farmacocinetică a populației a indicat o scădere a clearance-ului oral aparent al empagliflozinului pe măsura scăderii clearance-ului creatininei, ceea ce a dus la o creștere a expunerii la medicament.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă conform clasificării Child-Pugh, valoarea ASC a empagliflozinului a crescut cu aproximativ 23%, 47% și 75%, iar valoarea C_{max} cu aproximativ 4%, 23% și, respectiv, 48% comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Indice de masă corporală

Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației. În această analiză, s-a estimat că valoarea ASC este cu 5,82%, 10,4% și 17,3% mai mică la subiecții cu un IMC de 30, 35 și, respectiv, 45 kg/m², comparativ cu subiecții cu un indice de masă corporală de 25 kg/m².

Sex

Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

Rasă

În cadrul analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că ASC este cu 13,5% mai mare la asiaticii cu un indice de masă corporală de 25 kg/m² comparativ cu non-asiaticii cu același indice de masă corporală.

Vârșnici

Vârșta nu a prezentat un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii de caracterizare a farmacocineticii empagliflozinului la copii și adolescenți.

Metformină

Absorbție

După administrarea unei doze orale de metformină, t_{max} a fost atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului de metformină clorhidrat 500 mg sau 850 mg este de aproximativ 50-60 % la subiecții sănătoși. După administrarea unei doze orale, fracția neabsorbită regăsită în materii fecale a fost de 20-30 %. După administrarea pe cale orală, absorbția metforminei este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminei nu este lineară. La dozele și schemele de dozaj recomandate pentru metformină, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24 până la 48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 microgram/ml. În cadrul studiilor clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de metformină nu au depășit 5 micrograme/ml, chiar și la doze maxime.

Alimentele au scăzut gradul de absorbție și au provocat o ușoară întârziere a absorbției metforminei. În urma administrării unei doze de metformină clorhidrat de 850 mg, au fost observate o scădere a concentrației plasmatice maxime cu 40%, o scădere a ASC cu 25% și o prelungire cu 35 minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor scăderi.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformina se descompune la nivelul eritrocitelor. Concentrația maximă în sânge este mai mică decât concentrația maximă plasmatică și apare aproximativ în același timp. Cel mai probabil, globulele roșii reprezintă un compartiment de distribuție secundar. Volumul de distribuție mediu (V_d) este cuprins între 63 și 276 l.

Metabolizare

Metformina se excretă nemodificată în urină. Nu au fost identificați metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este >400 ml/min, ceea ce indică faptul că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Atunci când funcția renală este afectată, clearance-ul renal este scăzut în raport cu cel al creatininei și prin urmare timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice de metformină.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: după administrarea unor doze unice de metformină clorhidrat 500 mg, pacienții copii și adolescenți au prezentat un profil farmacocinetic similar celui observat la pacienții adulți.

Studiu cu doze multiple: După administrarea unor doze repetate de 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile la pacienți copii și adolescenți, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (ASC_{0-t}) au fost cu aproximativ 33% și, respectiv, 40% mai mici, comparativ cu pacienții adulți diabetici la care s-au administrat doze repetate de 500 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile. Având în vedere faptul că doza este ajustată treptat în mod individual, în funcție de controlul glicemic, acest fapt are relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Empagliflozin și metformină

S-au efectuat studii privind toxicitatea generală la șobolan, cu o durată de până la 13 săptămâni, în care s-a administrat asocierea de empagliflozin și metformină; aceste studii nu au evidențiat alte organe țintă în comparație cu administrarea de empagliflozin sau metformină în monoterapie. Unele răspunsuri au fost mărite prin tratamentul asociat, de exemplu efectele asupra fiziologiei renale, echilibrului electrolitic și stării acido-bazice. Totuși, numai hipocloremia a fost considerată ca reacție adversă la expuneri aproximativ de 9 și de 3 ori mai mari față de expunerea ASC clinică la doza maximă recomandată de empagliflozin și, respectiv, metformină.

Un studiu privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de șobolan nu a indicat un efect teratogen care să poată fi atribuit administrării concomitente de empagliflozin și metformină la expuneri de aproximativ 14 ori mai mari decât expunerea ASC clinică a empagliflozin asociat cu doza maximă și de 4 ori mai mari decât expunerea ASC clinică a metforminei asociată cu doza de 2000 mg.

Empagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce.

În studiile privind toxicitatea pe termen lung la rozătoare și câini, semnele de toxicitate au fost observate la expuneri egale cu sau de cel puțin 10 ori mai mari decât doza clinică de empagliflozin. Majoritatea efectelor toxice au fost în concordanță cu proprietățile farmacologice secundare legate de eliminarea glucozei prin urină și dezechilibrele electrolitice, incluzând scăderea greutății și adipozității corporale, creșterea consumului de alimente, diaree, deshidratare, scăderea glicemiei și creșteri ale altor parametri serici care reflectă creșterea metabolismului proteic și a gluconeogenezei, modificări urinare precum poliurie și glicozurie și modificări microscopice, incluzând mineralizare la nivelul rinichilor și în unele țesuturi moi și vasculare. Dovezile microscopice ale exagerării efectelor farmacologice observate la nivel renal la unele specii au inclus dilatație tubulară și mineralizare tubulară și pelvină la valori de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la empagliflozin asociată cu doza de 25 mg.

Empagliflozin nu este genotoxic.

În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea, empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șobolan atunci când s-au administrat doze de până la 700 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 72 de ori mai mari decât expunerea ASC clinică maximă la empagliflozin. La

șobolanii masculi s-au observat leziuni proliferative vasculare benigne legate de tratament (hemangioame) la nivelul ganglionului limfatic mezenteric la dozele maxime, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 26 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Au fost observate tumori ale celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor cu o incidență mai mare la șobolani la doze de 300 mg/kg/zi și peste, dar nu la doze de 100 mg/kg/zi, care corespund unor expuneri de aproximativ 18 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Ambele tumori sunt frecvente la șobolani, dar este puțin probabil să fie relevante la om.

Empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șoarece atunci când s-au administrat doze de până la 1000 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 62 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. La șoarecii masculi, empagliflozin a indus tumori renale la doze de 1000 mg/kg/zi, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 11 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Modalitatea de acțiune a acestor tumori este dependentă de predispoziția naturală a șoarecilor masculi pentru patologie renală și de o cale metabolică care nu este caracteristică pentru om. Tumorile renale la șoarecele mascul nu sunt considerate relevante la om.

La expuneri care depășeau în mod suficient expunerea la om după administrarea de doze terapeutice, empagliflozin nu a produs efecte adverse asupra fertilității sau a dezvoltării embrionare precoce. Empagliflozin administrat în timpul perioadei de organogeneză nu a fost teratogen. Numai la doze maternotoxice, empagliflozin a provocat totodată curbarea oaselor membrelor la șobolan și creșteri ale avorturilor spontane embriofetale la iepure.

În cadrul studiilor privind toxicitatea pre- și postnatală la șobolani, s-a observat un câștig ponderal redus al puilor la expuneri maternelor de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Aceste efecte nu au fost observate la expuneri sistemice egale cu expunerea clinică maximă la empagliflozin. Nu este clară relevanța acestor date la om.

În cadrul unui studiu privind toxicitatea juvenilă la șobolan, la administrarea empagliflozin din a 21-a până în a 90-a zi după naștere, o dilatație renală tubulară și pelvină de natură non-adversă, de intensitate minimă spre ușoară, a fost observată la șobolanii tineri numai la o doză de 100 mg/kg/zi, adică aproximativ de 11 ori doza clinică maximă de 25 mg. Aceste modificări nu au fost observate după 13 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Metformină

Datele preclinice pentru metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere. La doze de 500 mg/kg/zi administrate la șobolani Wistar Hannover, asociate cu doze de metformină de 7 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO), a fost observată teratogenitatea metforminei, manifestată în principal prin creșterea numărului de malformații scheletice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate și Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Amidon de porumb

Copovidonă (valoare K nominală 28)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Macrogol (400)
Dioxid de titan (E171)
Talc
Oxid galben de fer (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate și Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Amidon de porumb
Copovidonă (valoare K nominală 28)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol (400)
Dioxid de titan (E171)
Talc
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate din PVC/PVDC/aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate.
Mărimi de ambalaj de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate și ambalaje multiple care conțin 120 (2 ambalaje de 60 x 1), 180 (2 ambalaje de 90 x 1) și 200 (2 ambalaje de 100 x 1) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate

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

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate
empagliflozin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (perforate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**AMBALAJE MULTIPLE – AMBALAJ INTERMEDIAR FĂRĂ CHENAR DE CULOARE
ALBASTRĂ – 5 mg/850 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate
empagliflozin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
90 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
100 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI SECUNDAR PE AMBALAJELE MULTIPLE – INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU – 5 mg/850 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 60 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 90 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (perforate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**AMBALAJE MULTIPLE – AMBALAJ INTERMEDIAR FĂRĂ CHENAR DE CULOARE
ALBASTRĂ – 5 mg/1000 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 1.000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
90 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
100 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETA AMBALAJULUI SECUNDAR PE AMBALAJELE MULTIPLE – INCLUZÂND
CHENARUL ALBASTRU – 5 mg/1.000 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 1.000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 60 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 90 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (perforate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**AMBALAJE MULTIPLE – AMBALAJ INTERMEDIAR FĂRĂ CHENAR DE CULOARE
ALBASTRĂ – 12,5 mg/850 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
90 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
100 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETA AMBALAJULUI SECUNDAR PE AMBALAJELE MULTIPLE – INCLUZÂND
CHENARUL ALBASTRU – 12,5 mg/850 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 60 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 90 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 1.000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (perforate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJE MULTIPLE – AMBALAJ INTERMEDIAR FĂRĂ CHENAR DE CULOARE
ALBASTRĂ – 12,5 mg/1.000 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimate filmate
empagliflozin /clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 1.000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
90 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.
100 x 1 comprimate filmate Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETA AMBALAJULUI SECUNDAR PE AMBALAJELE MULTIPLE – INCLUZÂND
CHENARUL ALBASTRU – 12,5 mg/1.000 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimate filmate
empagliflozin/clorhidrat de metformină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 1.000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 60 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 90 x 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu cuprinzând 2 ambalaje, fiecare conținând 100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate
Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate
Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate
Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate
Empagliflozin/clorhidrat de metformină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Synjardy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Synjardy
3. Cum să luați Synjardy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Synjardy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Synjardy și pentru ce se utilizează

Synjardy este un medicament antidiabetic care conține două substanțe active denumite empagliflozin și metformină.

- Empagliflozin acționează prin blocarea unei proteine prezentă în rinichi, denumită co-transportorul 2 de sodiu-glucoză (SGLT2). SGLT2 previne pierderea glucozei (zahărului din sânge) prin urină, absorbind glucoza înapoi în circulația sanguină pe măsură ce sângele este filtrat în rinichi. Prin blocarea acestei proteine, medicamentul provoacă excreția glucozei, sodiului (sării) și apei prin urină. Valorile zahărului din sânge, care sunt prea mari din cauza diabetului zaharat de tip 2, sunt, prin urmare, diminuate.
- Metformina acționează în mod diferit pentru a diminua valorile zahărului din sânge, în principal prin inhibarea producerii de glucoză în ficat.

Synjardy se adaugă la dietă și la exercițiul fizic pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți (cu vârsta de minim 18 ani), al căror diabet zaharat nu poate fi controlat prin adăugarea de metformină în monoterapie sau de metformină împreună cu alte medicamente pentru diabet.

De asemenea, Synjardy poate fi asociat cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Acestea pot fi medicamente administrate pe cale orală sau prin injecție, de exemplu insulina.

În plus, Synjardy poate fi utilizat ca alternativă la administrarea ambelor medicamente, empagliflozin și metformină, sub formă de comprimate unice. Pentru a evita supradozajul, nu continuați să luați comprimatele de empagliflozin și metformină separat dacă luați acest medicament.

Este important să continuați să urmați planul privind dieta și exercițiul fizic care v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră, farmacist sau asistenta medicală.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune care apare atât ca urmare a genelor proprii, cât și a stilului de viață. Dacă aveți diabet zaharat de tip 2, pancreasul dumneavoastră nu produce suficientă insulină pentru a controla nivelul glucozei din sânge, iar organismul dumneavoastră nu este capabil să utilizeze insulina proprie în mod eficace. Acest lucru duce la valori crescute ale glucozei în sânge, ceea ce poate provoca probleme medicale, cum sunt bolile de inimă, bolile de rinichi, orbire și circulație slabă la nivelul membrelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Synjardy

Nu luați Synjardy:

- dacă sunteți alergic la empagliflozin, metformină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă.
- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi „Risc de acidoză lactică” de mai jos) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonic” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă ați avut comă prediabetică;
- dacă aveți o infecție severă, de exemplu o infecție care vă afectează plămâni sau sistemul bronșic sau rinichii. Infecțiile severe pot determina probleme de rinichi, care vă pot expune riscului de apariție a acidozei lactice (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă ați pierdut cantități mari de apă din organism (deshidratare), de exemplu din cauza diareii prelungite sau severe, sau dacă ați avut vărsături de mai multe ori la rând. Deshidratarea poate determina probleme de rinichi, care vă pot expune riscului de apariție a acidozei lactice (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă sunteți tratat pentru insuficiență cardiacă acută sau ați avut recent un atac de cord, aveți probleme de circulație severe (cum este șocul) sau aveți respirația dificilă. Aceasta poate determina o lipsă a aportului de oxigen către țesuturi, care vă poate expune riscului de apariție a acidozei lactice (vezi pct. „Atenționări și precauții”).
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă consumați alcool etilic în exces, fie zilnic, fie din când în când (vezi pct. „Synjardy împreună cu alcool”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- cu privire la ce puteți face pentru a preveni deshidratarea.
- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 - acest tip de diabet zaharat debutează de obicei în tinerețe, iar organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină.
- dacă aveți pierdere rapidă în greutate, senzație de rău sau stare de rău, durere de stomac, sete excesivă, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuită, miros dulceag al respirației, senzație de gust dulce sau metalic în gură sau un miros ciudat al urinei sau transpirației, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital. Aceste simptome ar putea fi un semn de „cetoacidoză diabetică” – o problemă care poate apărea ca urmare a diabetului, din cauza valorilor crescute ale „corpilor cetonic” în urină sau sânge, determinate prin analize. Riscul de apariție a cetoacidozei diabetice poate fi crescut în cazul repausului alimentar prelungit, consumului excesiv de alcool, deshidratării, reducerilor bruște ale dozei de

insulină sau al unui necesar mai mare de insulină pe fondul unei intervenții chirurgicale majore sau boli grave.

- dacă aveți vârsta de 75 ani sau peste, deoarece eliminarea urinei ca urmare a administrării medicamentului poate afecta echilibrul hidric din organismul dumneavoastră și poate crește riscul de deshidratare. Semnele posibile sunt prezentate la pct. 4, „Reacții adverse posibile”, deshidratare.
- dacă aveți vârsta de 85 ani sau peste, nu trebuie să începeți să luați Synjardy.
- dacă aveți o infecție gravă la nivelul rinichilor sau al căilor urinare, însoțită de febră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Synjardy până când vă reveniți.

Risc de acidoză lactică.

Synjardy poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Synjardy pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Synjardy și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Synjardy în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Synjardy.

În timpul tratamentului cu Synjardy, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Îngrijirea picioarelor

La fel ca în cazul tuturor pacienților cu diabet zaharat, este important să vă verificați picioarele cu regularitate și să respectați orice alte sfaturi referitoare la îngrijirea picioarelor pe care vi le oferă personalul medical.

Glucoza urinară

Din cauza modului în care acționează acest medicament, veți avea zahăr în urină atunci când vi se efectuează analize în timp ce luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu au fost efectuate studii la acești pacienți.

Synjardy împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Synjardy înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Synjardy.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Synjardy. Este important mai ales să menționați următoarele:

- medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice), deoarece Synjardy poate crește riscul de a pierde prea multe lichide. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Synjardy. Semnele posibile ale pierderilor mari de lichide din organism sunt prezentate la pct. 4, „Reacții adverse posibile”.
- alte medicamente care scad cantitatea de zahăr din sânge, cum este insulina sau un medicament de tipul sulfonilureelor. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să scădeți doza acestor medicamente, pentru a preveni o scădere prea mare a valorilor zahărului din sânge (hipoglicemie).
- cimetidină, un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor de stomac.
- bronhodilatatoare (beta-2-agoniști), utilizate pentru tratamentul astmului bronșic.
- corticosteroizi (administrați pe cale bucală, sub formă de injecție sau inhalatie), utilizați pentru tratamentul inflamației în boli cum sunt astmul bronșic și artrita.
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)
- medicamente care conțin alcool etilic (vezi pct. „Synjardy împreună cu alcool”).
- substanțe de contrast iodate (medicamente utilizate în timpul radiografiilor, vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Synjardy împreună cu alcool

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Synjardy deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Reacții adverse posibile”).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați Synjardy dacă sunteți gravidă. Nu se cunoaște dacă acest medicament este dăunător pentru făt.

Metformina trece în laptele uman în cantități mici. Nu se cunoaște dacă empagliflozin se excretă în laptele uman. Nu luați Synjardy dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Synjardy are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamentele numite sulfoniluree sau cu insulina poate provoca o scădere prea accentuată a valorilor zahărului din sânge (hipoglicemie), ceea ce poate provoca simptome precum tremurături, transpirații și modificări de vedere, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau instrumente dacă vă simțiți amețit în timp ce luați Synjardy.

3. Cum să luați Synjardy

Luțați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate trebuie administrată

Doza de Synjardy variază în funcție de afecțiunea dumneavoastră și de dozele de medicamente antidiabetice pe care le luați în prezent. Medicul vă va ajusta doza după cum este necesar și vă va spune exact concentrația de medicament pe care trebuie să o luați.

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră va începe în mod normal tratamentul cu Synjardy prin prescrierea concentrației de comprimat care înlocuiește aceeași doză de metformină pe care o luați deja (850 mg sau 1000 mg de două ori pe zi) și doza minimă de empagliflozin (5 mg de două ori pe zi). Dacă luați deja cele două medicamente în mod separat, medicul dumneavoastră va începe tratamentul cu comprimate de Synjardy care vor furniza aceeași cantitate din ambele medicamente. Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă.
- Luați comprimatele cu alimente pentru a scădea riscul apariției problemelor de stomac.
- Luați comprimatul de două ori pe zi pe cale bucală.

Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Synjardy împreună cu un alt medicament antidiabetic. Amintiți-vă să luați toate medicamentele așa cum au fost prescrise de medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate privind starea dumneavoastră de sănătate. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza pentru a controla valorile zahărului în sânge.

Dieta și exercițiul fizic pot ajuta organismul dumneavoastră să utilizeze zahărul din sânge mai bine. În timp ce luați Synjardy, este important să respectați dieta și programul de exerciții fizice recomandate de către medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Synjardy decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate de Synjardy decât trebuie, puteți dezvolta acidoză lactică. Simptomele de acidoză lactică pot fi nespecifice, de exemplu senzație sau stare accentuată de rău, vărsături, durere de stomac cu crampe musculare, o senzație generală de rău cu oboseală severă și respirație dificilă. Alte simptome sunt reducerea temperaturii corporale și a bătăilor inimii. **Dacă dezvoltați aceste simptome, poate fi necesar tratamentul imediat în spital, deoarece acidoza lactică poate duce la comă. Încetați imediat să luați acest medicament și adresați-vă imediat medicului sau celui mai apropiat spital (vezi pct. 2). Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.**

Dacă uitați să luați Synjardy

Dacă ați omis o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Dacă nu vă aduceți aminte decât atunci când se apropie momentul administrării următoarei doze, nu mai luați doza uitată și reveniți la orarul dumneavoastră obișnuit. Nu luați o doză dublă din acest medicament.

Dacă încetați să luați Synjardy

Nu încetați să luați Synjardy înainte de a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră. Concentrațiile de zahăr din sângele dumneavoastră pot să crească dacă încetați să luați Synjardy.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital:

Acidoză lactică, observată cu frecvență foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10000)
Synjardy poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Synjardy și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

Cetoacidoză diabetică, observată cu frecvență rară (poate afecta până la 1 din 1000 persoane)
Acestea sunt semne de cetoacidoză diabetică (vezi și punctul 2, „Atenționări și precauții”):

- valori crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge
- pierdere rapidă în greutate
- senzație de rău sau stare de rău
- durere de stomac
- sete excesivă
- respirație rapidă și profundă
- confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuită
- miros dulceaș al respirației, senzație de gust dulce sau metalic în gură sau un miros ciudat al urinei sau transpirației.

Acestea pot apărea indiferent de valorile glicemiei. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă temporar sau permanent tratamentul cu Synjardy.

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați următoarele reacții adverse:

Valori scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie), observate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Dacă luați Synjardy împreună cu un alt medicament care poate provoca scăderea zahărului din sânge, precum o sulfoniluree sau insulină, riscul de a avea valori scăzute ale zahărului în sânge este crescut. Semnele valorilor scăzute ale zahărului în sânge pot include:

- tremurături, transpirație, senzație de neliniște intensă sau confuzie, bătăi rapide ale inimii
- senzație de foame intensă, durere de cap

Medicul dumneavoastră vă va spune care este tratamentul pentru valorile scăzute de zahăr în sânge și ce trebuie să faceți dacă prezentați oricare dintre semnele de mai sus. Dacă aveți simptome de scădere a zahărului din sânge, luați comprimate de glucoză, o gustare cu un conținut crescut de zahăr sau beți suc de fructe. Dacă este posibil, măsurați-vă valorile zahărului din sânge și odihniți-vă.

Infecții ale căilor urinare, observate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Semnele infecțiilor căilor urinare sunt:

- senzație de arsură la urinare
- urină cu aspect tulbure
- durere în pelvis sau la mijlocul spatelui (atunci când sunt infectați rinichii)

Urgența de a urina sau urinarea mai frecventă se poate datora mecanismului de acțiune al Synjardy, dar având în vedere că acestea pot fi și semne de infecție a căilor urinare, dacă observați o intensificare a acestor simptome, trebuie, de asemenea, să vă adresați medicului dumneavoastră.

Deshidratare, observată mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 persoane)

Semnele de deshidratare nu sunt specifice, dar pot include:

- senzație de sete neobișnuită
- senzație de vertij sau amețeli atunci când vă ridicați în picioare
- leșin sau pierdere a cunoștinței

Alte reacții adverse în timpul administrării Synjardy:

Foarte frecvente

- senzație de rău (greață), vărsături
- diaree sau durere de stomac
- scăderea apetitului față de alimente

Frecvente

- infecții genitale cu levuri (candida)
- urinare mai frecventă decât de obicei sau nevoia de a urina mai frecvent
- mâncărime
- modificări ale gustului
- sete
- analizele de sânge pot indica modificări legate de valorile grăsimilor din sângele dumneavoastră (colesterol)

Mai puțin frecvente

- senzație de tensiune sau durere la golirea vezicii urinare
- analizele de sânge pot indica modificări legate de funcția rinichiului (creatinină sau uree)
- analizele de sânge pot indica modificări legate de creșteri ale cantității de globule roșii din sângele dumneavoastră (hematocrit)

Foarte rare

- scăderea concentrațiilor de vitamină B12 în sânge
- valori neobișnuite ale testelor funcțiilor ficatului, inflamație a ficatului (hepatită)
- înroșire a pielii (eritem) sau erupție pe piele cu mâncărime (urticarie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Synjardy

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de intervenție neautorizată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Synjardy

Substanțele active sunt empagliflozin și metformină.

Fiecare comprimat filmat (comprimat) de Synjardy 5 mg/850 mg conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

Fiecare comprimat filmat (comprimat) de Synjardy 5 mg/1000 mg conține empagliflozin 5 mg și metformină clorhidrat 1000 mg.

Fiecare comprimat filmat (comprimat) de Synjardy 12,5 mg/850 mg conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 850 mg.

Fiecare comprimat filmat (comprimat) de Synjardy 12,5 mg/1000 mg conține empagliflozin 12,5 mg și metformină clorhidrat 1000 mg.

Celălalt(celelalte) component(e) este(sunt):

- Nucleul comprimatului: amidon de porumb, copovidonă, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu
- Film: hipromeloză, macrogol 400, dioxid de titan (E171), talc.
Synjardy 5 mg/850 mg comprimate și Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate conțin de asemenea oxid galben de fer (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate și Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate conțin de asemenea oxid negru de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Synjardy și conținutul ambalajului

Synjardy 5 mg/850 mg comprimate filmate sunt de culoare alb-gălbuie, ovale, biconvexe. Acestea sunt inscripționate cu „S5” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „850” pe cealaltă parte.

Comprimatul are lungimea de 19,2 mm și lățimea de 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate sunt de culoare galben-maronie, ovale, biconvexe.

Acestea sunt inscripționate cu „S5” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „1000” pe cealaltă parte. Comprimatul are lungimea de 21,1 mm și lățimea de 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimate filmate sunt de culoare alb-roză, ovale, biconvexe. Acestea sunt inscripționate cu „S12” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „850” pe cealaltă parte.

Comprimatul are lungimea de 19,2 mm și lățimea de 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate sunt de culoare maroniu închis, purpurie, ovale, biconvexe. Acestea sunt inscripționate cu „S12” și cu sigla Boehringer Ingelheim pe o parte și cu „1000” pe cealaltă parte. Comprimatul are lungimea de 21,1 mm și lățimea de 9,7 mm.

Comprimatele sunt disponibile în blistere din PVC/PVDC/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate. Mărimile de ambalaj sunt 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate și ambalaje multiple care conțin 120 (2 ambalaje de 60 x 1), 180 (2 ambalaje de 90 x 1) și 200 (2 ambalaje de 100 x 1) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) se utilizează în asociere cu regim alimentar și exercițiu fizic la pacienții cu diabet de tip 2, în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antidiabetice.

În martie 2016, EMA a fost informată de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a canagliflozinului cu privire la o creștere de până la de 2 ori a amputărilor membrelor inferioare la pacienții tratați cu canagliflozin față de cei tratați cu placebo în studiul CANVAS privind evenimentele cardiovasculare (CV), aflat în derulare și sponsorizat de DAPP. În plus, o analiză a studiului CANVAS-R privind afecțiunile renale, aflat în derulare, care cuprinde o populație asemănătoare cu cea din studiul CANVAS, a demonstrat un dezechilibru numeric în ceea ce privește evenimentele soldate cu amputare.

În urma informațiilor primite de EMA, Comitetul independent de monitorizare a datelor (IDMC) pentru studiile CANVAS și CANVAS-R, care are acces la toate datele decodificate privind efectele CV și siguranța, a recomandat continuarea studiului, luarea de măsuri pentru reducerea la minimum a riscului potențial și informarea corespunzătoare a participanților cu privire la acest risc.

La 15 aprilie 2016, Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004; s-a solicitat ca PRAC să evalueze impactul raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin canagliflozin, să evalueze dacă aceasta este o problemă a clasei de medicamente și să emită o recomandare până la 31 martie 2017 prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate și dacă sunt necesare măsuri provizorii pentru a se garanta utilizarea sigură și eficace a acestor medicamente.

La 2 mai 2016 a fost difuzată o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a-i informa pe aceștia că, într-un studiu clinic cu canagliflozin, s-a observat o dublare a incidenței amputării membrelor inferioare (în special a degetului mare de la picior); în plus, a fost evidențiată necesitatea informării pacienților cu privire la importanța îngrijirii preventive regulate a piciorului. De asemenea, comunicarea a solicitat profesioniștilor din domeniul sănătății să aibă în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care prezintă evenimente premergătoare amputării.

În plus, PRAC a considerat că efectul de clasă nu poate fi exclus, întrucât toți inhibitorii SGLT2 au același mecanism de acțiune, deoarece mecanismul potențial care duce la o creștere a riscului de amputare nu este cunoscut și pentru că, pentru moment, nu a putut fi identificată o cauză subiacentă specifică doar medicamentelor care conțin canagliflozin. În consecință, la 6 iulie 2016, CE a solicitat extinderea procedurii curente pentru a include toate medicamentele autorizate din clasa inhibitorilor SGLT2.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

După analizarea tuturor datelor disponibile, PRAC a considerat că numărul în creștere al informațiilor privind amputările din studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă o creștere a riscului de amputare pentru canagliflozin; este puțin probabil ca diferențele observate între canagliflozin și placebo în privința riscului de amputare să fie întâmplătoare. De asemenea, PRAC a considerat că datele privind evenimentele soldate cu amputare obținute din studiile clinice și din supravegherea postautorizare a medicamentelor care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca cele pentru medicamentele care conțin canagliflozin, fie au existat anumite limitări în colectarea datelor.

Totodată, PRAC a considerat că în prezent nu se poate identifica o cauză subiacentă pentru dezechilibrele observate în riscul de amputare, care să poată fi atribuită în mod specific medicamentelor care conțin canagliflozin, dar nu și celorlalte medicamente din clasă. Toate produsele clasei au același mod de acțiune și nu există niciun mecanism subiacent confirmat care să fie specific

canagliflozinului. Prin urmare, deocamdată nu este clar mecanismul de acțiune care ar permite să se înțeleagă care sunt pacienții expuși riscului.

PRAC a reținut că până acum creșterea riscului de amputare a devenit evidentă numai în asocieră cu canagliflozinul, însă este încă în derulare un studiu amplu privind efectele cardiovasculare (DECLARE) pentru dapagliflozin, iar evenimentele soldate cu amputare nu au fost înregistrate în mod sistematic în studiul amplu, deja finalizat, privind efectele cardiovasculare ale empagliflozinului (EMPA-REG). De aceea, în prezent nu este posibil să se stabilească dacă riscul mai mare de amputare este sau nu un efect de clasă.

Prin urmare, după analizarea tuturor datelor prezentate și ținând cont de cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele menționate mai sus rămâne pozitiv, dar a considerat că se justifică modificarea informațiilor referitoare la produs pentru toți inhibitorii SGLT2 autorizați, prin adăugarea informațiilor privind riscul de amputare a membrelor inferioare, precum și reflectarea în PMR a activităților suplimentare de farmacovigilență. Finalizarea studiilor CANVAS și CANVAS-R și a studiilor CREDENCE și DECLARE este planificată pentru 2017 și, respectiv, 2020. Analiza finală a acestor studii, după decodificare, va oferi informații suplimentare privind raportul beneficiu-risc pentru inhibitorii SGLT2, în special privind riscul de amputări ale membrelor inferioare.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pentru medicamentele enumerate în anexa A;
- PRAC a evaluat toate datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în legătură cu riscul de amputare a membrelor inferioare la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) pentru diabetul zaharat de tip 2;
- PRAC a considerat că datele privind amputarea disponibile din studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă că tratamentul cu canagliflozin poate contribui la o creștere a riscului de amputare a membrului inferior, în special a degetului mare;
- de asemenea, PRAC a considerat că mecanismul de acțiune încă nu este clar pentru a permite să se înțeleagă care pacienți sunt expuși riscului;
- PRAC a considerat că în prezent nu se poate identifica o cauză subiacentă pentru dezechilibrele observate în privința riscului de amputare, care să poată fi atribuită în mod specific medicamentelor care conțin canagliflozin, dar nu și celorlalte medicamente din clasă;
- PRAC a reținut că datele privind evenimentele soldate cu amputare obținute din studiile clinice și din supravegherea postautorizare a medicamentelor care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca cele pentru medicamentele care conțin canagliflozin, fie au existat anumite limitări în colectarea datelor cu privire la aceste evenimente;
- prin urmare, PRAC a considerat că riscul poate reprezenta un posibil efect de clasă;
- întrucât în afara factorilor de risc generali privind amputarea nu au putut fi identificați factori de risc specifici care să aibă potențialul de a contribui la evenimente, PRAC a recomandat ca pacienților să li se recomande îngrijirea preventivă regulată a piciorului și menținerea unei hidratare corespunzătoare, ca recomandare de ordin general pentru prevenirea amputării;
- prin urmare, PRAC a considerat că riscul de amputare a membrului inferior trebuie inclus în informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele enumerate în anexa A, împreună cu o avertizare care să evidențieze pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți importanța îngrijirii preventive regulate a piciorului. Avertizarea pentru canagliflozin include și informația că trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă evenimente premergătoare amputării. Pentru canagliflozin, amputările membrelor inferioare (în special ale degetului mare de la picior) au fost incluse în informațiile referitoare la produs, ca reacție adversă la medicament;
- de asemenea, PRAC a considerat că trebuie colectate informații suplimentare privind evenimentele soldate cu amputare, prin intermediul unor foi de observație pentru studiile clinice, al unor chestionare de urmărire a cazurilor postautorizare, prin utilizarea listelor de

termeni frecvenți preferați de MedDRA pentru evenimentele premergătoare amputării și prin meta-analize corespunzătoare ale studiilor ample, inclusiv ale studiilor privind efectele cardiovasculare. Toate PMR-urile trebuie actualizate în consecință, prin intermediul unei modificări corespunzătoare, care trebuie prezentată nu mai târziu de o lună de la decizia Comisiei Europene.

În consecință, PRAC a concluzionat că rămâne favorabil raportul beneficiu-risc pentru medicamentele identificate în anexa A, care conțin inhibitori SGLT2, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la produs și a reflectării în PMR a activităților suplimentare de farmacovigilență.

Prin urmare, PRAC a recomandat ca fiind justificată modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate mai sus, la care se face referire în anexa A și pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt prezentate în anexa III la recomandarea PRAC.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebysect, Jardiance și Synjardy rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebysect, Jardiance și Synjardy.