

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

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

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

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

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

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

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Synjardy ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ως συμπλήρωμα στη δίαιτα και στην άσκηση, προκειμένου να βελτιωθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος,

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης μόνο,
- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα για διαφορετικούς συνδυασμούς),
- σε ασθενείς που είναι ήδη σε αγωγή με το συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης σε ξεχωριστά δισκία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

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

*Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μονοθεραπεία με μετφορμίνη ή μετφορμίνη σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης*  
Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Synjardy θα πρέπει να παρέχει εμπαγλιφλοζίνη 5 mg δύο φορές την ημέρα (10 mg ημερήσια δόση) και δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Σε ασθενείς που ανέχονται ημερήσια δόση εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ολική ημερήσια δόση 25 mg εμπαγλιφλοζίνης.  
Όταν το Synjardy χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία και/ή με ινσουλίνη, μπορεί να απαιτείται η χρήση μικρότερης δόσης σουλφονουλουρίας και/ή ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5 και 4.8).

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

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

### *Ηλικιωμένοι*

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

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

### Τρόπος χορήγησης

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

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα.
- Νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min).
- Οξείες καταστάσεις με δυνατότητα μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας όπως: αφυδάτωση, βαριά λοίμωξη, καταπληξία.
- Νόσος που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία (ειδικότερα οξεία νόσος ή επιδείνωση χρόνιας νόσου) όπως: μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία.
- Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από αλκοόλ, αλκοολισμός (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

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

#### Διαβητική κετοξέωση

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

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως: ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην

αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθούν για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος.

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

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

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

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

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

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

### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μια πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή (με υψηλή θνησιμότητα σε απουσία έγκαιρης θεραπείας), μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να παρουσιαστεί λόγω συσσώρευσης μετφορμίνης. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετφορμίνη εμφανίστηκαν κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ειδική προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί, για παράδειγμα σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος) ή κατά την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας ή διουρητικής θεραπείας και κατά την έναρξη θεραπείας με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ). Στις οξείες καταστάσεις που αναγράφονται, η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Άλλοι σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να εξετάζονται για την αποφυγή της γαλακτικής οξέωσης, όπως ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η κέτωση, η παρατεταμένη νηστεία, η αυξημένη λήψη οινόπνευματος, η ηπατική δυσλειτουργία και όποια άλλη κατάσταση σχετίζεται με την υποξία (όπως μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην περίπτωση μη ειδικών σημείων όπως οι μυϊκές κράμπες, οι πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή εξασθένιση. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να ενημερώνουν για αυτά τα σημεία αμέσως τον γιατρό τους εάν εμφανιστούν, ιδιαιτέρως εάν οι ασθενείς είχαν καλή ανοχή στο Synjardy προηγουμένως. Το Synjardy θα πρέπει να διακόπτεται, τουλάχιστον προσωρινά, έως ότου διευκρινιστεί η κατάσταση. Η επανέναρξη χορήγησης του Synjardy θα πρέπει κατόπιν να συζητείται λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους-κινδύνου σε μεμονωμένη βάση, καθώς και τη νεφρική λειτουργία.

### Διάγνωση

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενα από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού πλάσματος πάνω από 5 mmol/l και αυξημένο χάσμα ανιόντων και κλάσμα γαλακτικού/πυρουβικού. Σε περίπτωση γαλακτικής οξέωσης, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλευτεί αμέσως (βλ. παράγραφο 4.9).

Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τον κίνδυνο και τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω του μηχανισμού δράσης, η μειωμένη νεφρική λειτουργία θα οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης. Η μετφορμίνη απεκκρίνεται από το νεφρό. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού θα πρέπει να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά στη συνέχεια:

- τουλάχιστον ετησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης του ορού στο ανώτερο φυσιολογικό όριο και σε ηλικιωμένα άτομα

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική.

Απαιτείται ειδική προσοχή σε καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν νεφρική δυσλειτουργία, για παράδειγμα σε περίπτωση αφυδάτωσης, ή κατά την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας ή θεραπείας με διουρητικά και κατά την έναρξη θεραπείας με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται επίσης ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Synjardy.

### Καρδιακή λειτουργία

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

### Ηπατική βλάβη

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

### Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού παράγοντα

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτή μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση μετφορμίνης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί πριν από ή κατά τον χρόνο της εξέτασης και η χρήση του να μην ξαναρχίσει για τουλάχιστον 48 ώρες μετά και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει επιδεινωθεί περαιτέρω (βλ. παράγραφο 4.5).

### Εγχείρηση

Επειδή αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετφορμίνη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί 48 ώρες πριν από εκλεκτική εγχείρηση με γενική, ραχιαία ή επισκληρίδια αναισθησία. Η θεραπεία συνήθως δεν θα πρέπει να ξαναρχίζει νωρίτερα από 48 ώρες μετά από την εγχείρηση και μόνο αφού η νεφρική λειτουργία επανεκτιμηθεί και βρεθεί ότι είναι φυσιολογική.

## Κίνδυνος μείωσης όγκου

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

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

## Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg σε υπόβαθρο μετορμίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με εικονικό φάρμακο ή εμπαγλιφλοζίνη 25 mg σε υπόβαθρο μετορμίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (π.χ. πυελονεφρίτιδα ή ουροσήψη) εκδηλώθηκαν με παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

## Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αποβολή γλυκόζης στα ούρα σχετίζεται με ωσμωτική διούρηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση ενυδάτωσης. Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείωσης όγκου. Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δε συνιστάται η έναρξη θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

## Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, (New York Heart Association, NYHA), είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με την εμπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA.

## Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

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

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

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

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

## Εμπαγλιφλοζίνη

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

#### *Διουρητικά*

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

#### *Ινσουλίνη και εκκριταγωγή της ινσουλίνης*

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

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

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

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

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

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

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

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση με μετορμίνη, γλιμεπιρίδη, πιογλιταζόνη, σιαγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, βαρφαρίνη, βεραπαμίλη, ραμιπρίλη, σιμβαστατίνη, τορσεμίδη και υδροχλωροθειαζίδη.

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

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



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

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

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

### Μετοφορμίνη

#### Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης σε οξεία δηλητηρίαση από αλκοόλ (ιδιαίτερα στην περίπτωση νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας, λόγω της δραστηρικής ουσίας μετοφορμίνης (βλ. παράγραφο 4.4)). Θα πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοόλ και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλη.

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

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων σε ακτινολογικές μελέτες ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, οδηγώντας σε συσσώρευση μετοφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί πριν από ή κατά τον χρόνο της εξέτασης και η χρήση του να μην ξαναρχίσει έως 48 ώρες μετά και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει επιδεινωθεί περαιτέρω (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (σε συστηματική χορήγηση και χορήγηση δια των τοπικών οδών), οι  $\beta_2$ -αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να πραγματοποιείται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή αυτού.

#### Ινσουλίνη και εκκριταγωγή της ινσουλίνης

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

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

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ή της εμπιαγλιφλοζίνης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι η εμπιαγλιφλοζίνη περνάει τον πλακούντα κατά την προχωρημένη κύηση σε πολύ περιορισμένο βαθμό αλλά δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο,

μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Ένας περιορισμένος αριθμός δεδομένων καταδεικνύουν ότι η χρήση μετορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών. Μελέτες σε ζώα με τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και μετορμίνης ή με μετορμίνη μόνο κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα στις υψηλότερες δόσεις μετορμίνης μόνο (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

### Θηλασμός

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

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

### Γονιμότητα

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

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

Το Synjardy έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών, ιδιαιτέρως όταν το Synjardy χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία και/ή ινσουλίνη.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα σύνολο 7.052 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετορμίνη, εκ των οποίων 4.740 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετορμίνη.

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

## Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> βλ. παράγραφο 4.4

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Υπογλυκαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν εξαρτώμενη από τη θεραπεία υποβάθρου στις αντίστοιχες μελέτες.

### Συνολική υπογλυκαιμία

Η συχνότητα ασθενών με υπογλυκαιμικά συμβάντα ήταν παρόμοια για εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη. Μία αυξημένη συχνότητα παρατηρήθηκε σε χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και μια σουλφονουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 16,1 %, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 11,5 % και εικονικό φάρμακο: 8,4 %) ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και ινσουλίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 31,3 %, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 36,2 % και εικονικό φάρμακο: 34,7 %).

### Μείζων υπογλυκαιμία (υπογλυκαιμία που χρειάζεται υποστήριξη)

Η συχνότητα ασθενών με μείζονα υπογλυκαιμικά συμβάντα ήταν χαμηλή (< 1 %) και παρόμοια για εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη. Μείζονα υπογλυκαιμικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε 0,5 %, 0 % και 0,5 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη αγωγή σε μετφορμίνη και ινσουλίνη αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν είχε μείζον υπογλυκαιμικό συμβάν στο συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία.

### Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

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

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

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

### Αύξηση της ούρησης

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

### Μείωση όγκου

Η συνολική συχνότητα ένδειας όγκου (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων μειωμένη αρτηριακή πίεση (περιπατητική), μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση, υπόταση, υποογκαιμία, ορθοστατική υπόταση και συγκοπή) σε ασθενείς σε μετφορμίνη που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη ήταν χαμηλή: 0,6 % για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, 0,3 % για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και 0,1 % για εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αποβολή γλυκόζης στα ούρα

σχετίζεται με ωσμωτική διούρηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση ενυδάτωσης σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, συμβάντα ένδειας όγκου έχουν αναφερθεί σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στην αγωγή με μετφορμίνη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

#### Εμπαγλιφλοζίνη

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

#### Μετφορμίνη

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

### Θεραπεία

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

#### Μηχανισμός δράσης

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

### Εμπαγλιφλοζίνη

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

Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Η ποσότητα της γλυκόζης που απομακρύνεται από τον νεφρό μέσω αυτού του γλυκοζουρικού μηχανισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό πειραματικής διήθησης (GFR). Η αναστολή του SGLT2 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη αποβολή γλυκόζης στα ούρα.

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

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

### Μετφορμίνη

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

Η μετφορμίνη δρα μέσω 3 μηχανισμών:

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

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

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

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ένα σύνολο 4.704 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε 7 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία κλινικές μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 24 εβδομάδων. Από αυτούς τους ασθενείς, 1.109 έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 1.863 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία στην αγωγή με μετφορμίνη. Από αυτούς, ένα σύνολο 530 ασθενών έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη συν ινσουλίνη, εκ των οποίων 266 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 264 με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg.

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

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

Η εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία ή πιογλιταζόνη και μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,0001$ ) μειώσεις της HbA1c και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2). Επιπρόσθετα οδήγησε σε μια κλινικά σχετική μείωση της FPG, της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Πίνακας 2: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών με διάρκεια 24 εβδομάδες

<b>Επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με μετφορμίνη<sup>a</sup></b>			
	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Εμπαγλιφλοζίνη</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,90	7,94	7,86
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c &lt; 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	79,73	81,59	82,21
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>Συστ. ΑΠ (mmHg)<sup>2</sup></b>			

Αρχική τιμή (μέση τιμή)	128,6	129,6	130,0
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (95 % Δ.Ε.)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία<sup>a</sup></b>			
	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Εμπαγλιφλοζίνη</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,15	8,07	8,10
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c &lt; 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	76,23	77,08	77,50
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>Συστ. ΑΠ (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	128,8	128,7	129,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (95 % Δ.Ε.)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Επιπρόσθετη θεραπεία σε αγωγή με πιογλιταζόνη + μετφορμίνη<sup>b</sup></b>			
	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Εμπαγλιφλοζίνη</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,15	8,07	8,10
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
<b>Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA1c &lt; 7 % με αρχική τιμή HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	79,45	79,44	80,98
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (97,5 % Δ.Ε.)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)



N	124	125	127
<b>Συστ. ΑΠ (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	125,5	126,3	126,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>1</sup> (95 % Δ.Ε.)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

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

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

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

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

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

\* τιμή  $p < 0,0001$

\*\* τιμή  $p < 0,01$

Δεδομένα 24 μηνών εμπλαγλιφλοζίνης, ως επιπρόσθετης θεραπείας σε μετφορμίνη σε σύγκριση με γλιμεπιρίδη

Σε μια μελέτη σύγκρισης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της εμπλαγλιφλοζίνης 25 mg έναντι γλιμεπιρίδης (έως και 4 mg την ημέρα) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε μετφορμίνη μόνο, η θεραπεία με εμπλαγλιφλοζίνη καθημερινά οδήγησε σε ανώτερη μείωση HbA1c (Πίνακας 3) και μία κλινικά σημαντική μείωση FPG, σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη. Η εμπλαγλιφλοζίνη καθημερινά οδήγησε σε μια στατιστικά σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και σε ένα στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με υπογλυκαιμικά συμβάντα σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη (2,5 % για εμπλαγλιφλοζίνη, 24,2 % για γλιμεπιρίδη,  $p < 0,0001$ ).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 104 σε μια μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία που συγκρίνει εμπλαγλιφλοζίνη με γλιμεπιρίδη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη<sup>a</sup>

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> LOCF, τιμές μετά από αντιυπερτασική διάσωση λογοκριμένες  
\*τιμή  $p < 0,0001$  για μη κατωτερότητα και τιμή  $p = 0,0153$  για ανωτερότητα  
\*\*τιμή  $p < 0,0001$

#### Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη

*Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλή ημερησίως χορήγηση ινσουλίνης, με ταυτόχρονη αγωγή με μετφορμίνη, εκτιμήθηκε σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων. Κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες και τις τελευταίες 12 εβδομάδες, η δόση ινσουλίνης διατηρήθηκε σταθερή, αλλά προσαρμόστηκε για να επιτευχθούν προγευματικά επίπεδα γλυκόζης  $< 100$  mg/dl [5,5 mmol/l] και μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης  $< 140$  mg/dl [7,8 mmol/l] μεταξύ των εβδομάδων 19 και 40. Την Εβδομάδα 18, η εμπαγλιφλοζίνη παρείχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4).

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

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στις 18 και 52 εβδομάδες σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπλαγιφλοζίνης ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πολλαπλές ημερησίως δόσεις ινσουλίνης με συνοδό αγωγή με μετφορμίνη

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

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

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

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

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

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

\* τιμή  $p \leq 0,0005$

\*\* τιμή  $p < 0,005$

### Εμπαγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη

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

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

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και με αρχική τιμή HbA1c  $\geq 7,0$  % πέτυχαν το στόχο για την τιμή της HbA1c < 7 % σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5).

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

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στις 18 και 78 εβδομάδες σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαγλιφλοζίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας σε βασική ινσουλίνη με μετφορμίνη<sup>a</sup>

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

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

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

\* τιμή p < 0,0001

\*\* τιμή p = 0,025

### Εμπαγλιφλοζίνη και λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη

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

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

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

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

#### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Σε μια προοπτική, προκαθορισμένη μετα-ανάλυση ανεξάρτητα αξιολογημένων καρδιαγγειακών συμβάντων από 12 κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 που συμπεριέλαβαν 10.036 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

#### Μεταγενεματική γλυκόζη 2 ωρών

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

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

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

#### Σωματικό βάρος

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

#### Αρτηριακή πίεση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης εκτιμήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υψηλή αρτηριακή πίεση υπό διαφορετικές αντιδιαβητικές και έως και 2 αντιυπερτασικές θεραπείες. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη μία φορά την ημέρα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της HbA1c και της 24 ωρης μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης όπως προσδιορίστηκε με περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης (Πίνακας 6). Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μειώσεις της συστολικής ΑΠ και διαστολικής ΑΠ σε καθιστή θέση.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 12 σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση<sup>a</sup>

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

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

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

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

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

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

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

\* τιμή  $p < 0,0001$

\*\* τιμή  $p < 0,001$

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

#### Μετφορμίνη

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

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

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Synjardy

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

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

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

### Εμπαγλιφλοζίνη

#### Απορρόφηση

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

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

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

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

#### Κατανομή

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

#### Βιομετασχηματισμός

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

#### Αποβολή

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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



#### *Δείκτης μάζας σώματος*

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

#### *Φύλο*

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

#### *Φυλή*

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

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Μετορμίνη

##### Απορρόφηση

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

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

##### Κατανομή

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

##### Βιομετασχηματισμός

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

##### Αποβολή

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

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

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

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

#### Εμπαγλιφλοζίνη και μετορμίνη

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

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

#### Εμπαγλιφλοζίνη

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

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

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν είναι γονοτοξική.

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

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

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

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

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

## Μετφορμίνη

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

Πυρήνας δισκίου

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

Επικάλυψη με υμένιο

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

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

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

Επικάλυψη με υμένιο

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

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

Διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/PVDC/Al.

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Synjardy 5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Synjardy 5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

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

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

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

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

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

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

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

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

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

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

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

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

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

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

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

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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



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

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Synjardy 5 mg/850 mg δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

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

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Synjardy 5 mg/1.000 mg δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg

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

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

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

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1.000 mg



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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

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

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

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

**ΚΥΨΕΛΕΣ (διάτρητες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

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

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

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

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

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

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

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

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

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

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

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

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

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

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

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

Το Synjardy μπορεί επίσης να συνδυαστεί με άλλα φάρμακα. Αυτά μπορεί να είναι φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα ή ινσουλίνη που λαμβάνεται με ένεση.

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



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

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

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

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

### Μην πάρετε το Synjardy:

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

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

- εάν έχετε «διαβήτη τύπου 1» – αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται συνήθως όταν είστε νέος και ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη;
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα ναυτίας ή ναυτία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένα σημείο «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα πρόβλημα που μπορείτε να αποκτήσετε από το διαβήτη λόγω αυξημένων επιπέδων «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, που παρατηρούνται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με παρατεταμένη νηστεία,

κατάχρηση αλκοόλ, αφυδάτωση, αιφνίδια μείωση στη δόση της ινσουλίνης ή αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω μείζονος εγχείρησης ή σοβαρής πάθησης.

- εάν είστε ηλικίας 75 ετών και άνω, καθώς η αυξημένη απώλεια ούρων λόγω του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει το ισοζύγιο υγρών στον οργανισμό σας και να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης. Τα πιθανά σημεία αναγράφονται στην παράγραφο 4. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» υπό την κεφαλίδα «αφυδάτωση»;
- εάν είστε ηλικίας 85 ετών και άνω, καθώς δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε τη λήψη Synjardy;
- εάν είστε άρρωστοι, έχετε διάρροια ή πυρετό, ή δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε. Αυτές οι καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Synjardy έως ότου αναρρώσετε, για να αποφευχθεί η απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών;
- εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη του νεφρού ή του ουροποιητικού συστήματος με πυρετό. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Synjardy έως ότου αναρρώσετε;
- εάν χρειαστείτε μια ένεση σκιαγραφικού παράγοντα που περιέχει ιώδιο, για παράδειγμα πριν από μια ακτινογραφία ή τομογραφία. Θα χρειαστεί να ενημερώσετε τον γιατρό σας και να σταματήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου πριν ή κατά τον χρόνο της ακτινογραφίας και για 2 ή περισσότερες ημέρες μετά, ανάλογα με τη λειτουργία των νεφρών σας. Η θεραπεία με ιωδιούχο σκιαγραφικό παράγοντα μπορεί να μειώσει τη νεφρική λειτουργία σας και να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω του συστατικού της μετφορμίνης. Φροντίστε να ζητήσετε συμβουλή από τον γιατρό σας σχετικά με το πότε μπορείτε να ξεκινήσετε τη θεραπεία σας ξανά;
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση υπό αναισθησία. Θα πρέπει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Synjardy τουλάχιστον 48 ώρες πριν από την προγραμματισμένη εγχείρηση με γενική, ραχιαία ή επισκληρίδια αναισθησία και δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε ξανά έως τουλάχιστον 48 ώρες μετά. Λόγω του συστατικού της μετφορμίνης, η συγχορήγηση αναισθησίας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας για τη διακοπή και την εκ νέου έναρξη του φαρμάκου σας.

#### **Παρακαλούμε σημειώστε τον ακόλουθο ιδιαίτερο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.**

Λόγω του συστατικού της μετφορμίνης, το Synjardy μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή που λέγεται γαλακτική οξέωση, ιδιαίτερος εάν τα νεφρά σας δεν λειτουργούν κανονικά. Ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης αυξάνεται επίσης με μη ελεγχόμενο διαβήτη, παρατεταμένη νηστεία ή κατανάλωση οινοπνεύματος, μείωση σωματικών υγρών (αφυδάτωση) λόγω σοβαρής διάρροιας ή εμέτου, ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες μια περιοχή του σώματος στερείται με έλλειψη παροχής οξυγόνου (όπως οξείες σοβαρές καρδιακές νόσοι).

Είναι σημαντικό να συμμορφώνεστε με τις οδηγίες για την πρόσληψη των φαρμάκων σας, τη διατροφή σας και το πρόγραμμα τακτικής άσκησής σας, διότι αυτό μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Η εκδήλωση γαλακτικής οξέωσης μπορεί να είναι ήπια και τα συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά, όπως έμετος, πονόκοιλος (κοιλιακός πόνος) με μυϊκές κράμπες, γενική αίσθηση αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση και δυσκολία στην αναπνοή. Επιπλέον συμπτώματα είναι η μειωμένη θερμοκρασία του σώματος και ο μειωμένος καρδιακός παλμός. **Εάν εμφανίσετε κάποια από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως ιατρική φροντίδα, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Σταματήστε τη λήψη του Synjardy αμέσως και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο.**

#### **Νεφρική λειτουργία**

Τα νεφρά σας θα ελεγχθούν με μία δοκιμασία αίματος πριν ξεκινήσετε να λαμβάνετε και καθώς θα λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

#### **Γλυκόζη ούρων**

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

## **Παιδιά και έφηβοι**

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

## **Άλλα φάρμακα και Synjardy**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε:

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

## **Το Synjardy με οινόπνευμα**

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης μετά από υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος (ιδιαίτερως στην περίπτωση νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής νόσου). Ως εκ τούτου, αποφύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα για όσο καιρό χρησιμοποιείτε το Synjardy βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

## **Κύηση και θηλασμός**

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

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

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

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

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

## **3. Πώς να πάρετε το Synjardy**

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

### **Ποια είναι η δόση**

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

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

### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

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

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

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

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

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία Synjardy από ότι έπρεπε, μπορεί να εμφανίσετε γαλακτική οξέωση. Τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης είναι μη ειδικά όπως αίσθηση αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, έμετος, κοιλιακός πόνος με μυϊκές κράμπες, γενική αίσθηση αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση και δυσκολία στην αναπνοή. Επιπλέον συμπτώματα είναι η μειωμένη θερμοκρασία του σώματος και ο μειωμένος καρδιακός παλμός. **Εάν σας συμβεί αυτό, ενδέχεται να χρειαστείτε άμεση θεραπεία στο νοσοκομείο, διότι η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Σταματήστε τη λήψη αυτού του φαρμάκου αμέσως και επικοινωνήστε απευθείας με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4). Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.**

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

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

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

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

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

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

**Σταματήστε τη λήψη του Synjardy και δείτε τον γιατρό σας αμέσως μόλις παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ή δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Γαλακτική οξέωση.** Η μετφορμίνη, μία από τις δραστικές ουσίες σε αυτό το φάρμακο, μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10.000 άτομα) αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που λέγεται «γαλακτική οξέωση». Πρόκειται για μια συσσώρευση γαλακτικού οξέος στο αίμα που μπορεί να προκαλέσει θάνατο. Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Αυτή επηρεάζει ιδιαίτερα τους ασθενείς των οποίων τα νεφρά δεν λειτουργούν σωστά.

Τα σημεία «γαλακτικής οξέωσης» είναι τα εξής:

- αίσθηση αδιαθεσίας ή έντονη αδιαθεσία
- έμετος, κοιλιακός πόνος
- μυϊκές κράμπες
- βαριά κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή

Εάν σας συμβεί αυτό, μπορεί να χρειαστείτε άμεση θεραπεία στο νοσοκομείο, διότι η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Σταματήστε τη λήψη αυτού του φαρμάκου αμέσως και επικοινωνήστε απευθείας με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Τα σημεία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος είναι:

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

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

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

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

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

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

Πολύ συχνές

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

Συχνές

- λοίμωξη από ζυμομύκητες των γεννητικών οργάνων (μυκητίαση)
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το σύνηθες ή ανάγκη για συχνότερη ούρηση
- φαγούρα
- μεταβολές στη γεύση

Όχι συχνές

- πίεση ή πόνος κατά την κένωση της ουροδόχου κύστης

Πολύ σπάνιες

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

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

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

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

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

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

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

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Synjardy

Οι δραστικές ουσίες είναι η εμπαγλιφλοζίνη και η μετφορμίνη.

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

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

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

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

Τα άλλα συστατικά είναι:

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

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

### Εμφάνιση του Synjardy και περιεχόμενο της συσκευασίας

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

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

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

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

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

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

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

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

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



Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**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.zo.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

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

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