

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

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

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

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

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Synjardy é indicado em adultos com 18 ou mais anos de idade e diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo da glicemia

- em doentes inadequadamente controlados com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- em doentes inadequadamente controlados com metformina em associação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina (ver secções 4.5 e 5.1 para informações disponíveis sobre as diferentes associações)
- em doentes já tratados com a associação de empagliflozina e metformina em comprimidos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

Em doentes inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ou em associação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina

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

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

Em doentes que mudam de comprimidos de empagliflozina e metformina separados

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

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

Populações especiais

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro. Este medicamento não pode ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 60 ml/min) (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso hepático

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

Idosos

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Cetoacidose diabética, pré-coma diabético.
- Insuficiência ou disfunção renal (depuração da creatinina < 60 ml/min).
- Situações agudas passíveis de alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave, choque.
- Doenças passíveis de causar hipoxia tecidular (sobretudo doença aguda ou agravamento de doença crónica), tais como: insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque..
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

Cetoacidose diabética

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

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

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

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

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

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

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

A segurança e a eficácia de empagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas, pelo que a empagliflozina não deve ser utilizada no tratamento destes doentes. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que é frequente ocorrer CAD quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas grave (elevada mortalidade na ausência de tratamento imediato) que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Os casos de acidose láctica em doentes tratados com metformina ocorreram principalmente em doentes diabéticos com função renal comprometida ou agravamento agudo da função renal. Recomenda-se especial precaução em situações passíveis de comprometer a função renal, por exemplo, em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves), ou ao iniciar uma terapêutica anti-hipertensora ou diurética e ao iniciar terapia com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE). Nas situações agudas indicadas, a metformina deve ser temporariamente interrompida.

Devem ainda considerar-se outros fatores de risco associados para evitar a acidose láctica, nomeadamente diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, compromisso hepático e quaisquer situações associadas a hipoxia (tais como insuficiência cardíaca descompensada ou enfarte agudo do miocárdio) (ver secção 4.3).

O risco de acidose láctica deve ser considerado no caso de ocorrerem sinais inespecíficos, tais como câibras musculares, alterações digestivas, tais como dor abdominal, e astenia grave. Caso estes sinais ocorram, os doentes devem ser instruídos a notificá-los imediatamente aos seus médicos, sobretudo se os doentes tiverem apresentado boa tolerância a Synjardy no passado. Synjardy deve ser interrompido, pelo menos temporariamente, até a situação ser esclarecida. A reintrodução de Synjardy deve então ser analisada tendo em conta tanto a relação benefício/risco de cada indivíduo, como a sua função renal

Diagnóstico

. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguida de coma. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue, concentrações plasmáticas de lactato superiores a 5 mmol/l e aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato. No caso de acidose láctica, o doente deve ser imediatamente hospitalizado (Ver secção 4.9).

Os médicos devem alertar os doentes para o risco e para os sintomas da acidose láctica.

Compromisso renal

Devido ao seu mecanismo de ação, a diminuição da função renal resulta numa redução da eficácia da empagliflozina. A metformina é excretada pelos rins. Por conseguinte, há que determinar os níveis séricos de creatinina antes de iniciar o tratamento e, a partir daí, periodicamente:

- pelo menos anualmente em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes ao ano em doentes com níveis séricos de creatinina no limite superior do normal e em doentes idosos

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Há que ter especial cuidado nas situações em que a função renal possa ser afetada, por exemplo, em caso de desidratação ou ao iniciar uma terapêutica anti-hipertensiva ou diurética e ao iniciar terapia com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE)..

Nestes casos, também se recomenda a averiguação da função renal antes de se iniciar o tratamento com Synjardy.

Função cardíaca

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

Lesão hepática

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

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos pode provocar insuficiência renal. Esta situação pode induzir a acumulação de metformina e aumentar o risco de acidose láctica. Por conseguinte, este medicamento tem de ser descontinuado antes ou no momento da realização do exame e não pode ser reinstituído até pelo menos 48 horas depois, e sem que a função renal tenha sido reavaliada e se tenha verificado que não houve agravamento posterior (ver secção 4.5).

Cirurgia

Visto que este medicamento contém metformina, o tratamento tem de ser interrompido 48 horas antes de cirurgias programadas com anestesia geral, raquidiana ou peridural. Habitualmente, a terapêutica não deve ser retomada antes de decorridas 48 horas após a cirurgia e só depois de se reavaliar a função renal e verificar que é normal.

Risco de depleção de volume

Devido ao mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode causar uma ligeira diminuição da tensão arterial (ver secção 5.1). É, portanto, necessária precaução em doentes para quem uma redução da tensão arterial, induzida pela empagliflozina, possa constituir um risco, tais como doentes com patologia cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva com antecedentes de hipotensão, ou doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

No caso de doentes a tomar Synjardy em estados que possam originar perda de líquidos (p. ex., doença gastrointestinal), é recomendada uma monitorização rigorosa da volemia (p. ex., exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e dos eletrólitos. A

interrupção temporária do tratamento com Synjardy deve ser considerada até que a perda de líquidos seja corrigida.

Infeções do trato urinário

A frequência global de infecção do trato urinário, notificada como acontecimento adverso, foi mais elevada em doentes tratados com empagliflozina 10 mg com terapêutica de base com metformina do que nos doentes tratados com placebo ou com empagliflozina 25 mg e terapêutica de base com metformina (ver secção 4.8). A frequência de infeções complicadas do trato urinário (p. ex., pielonefrite ou urosepsis) foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina e com placebo. No entanto, a interrupção temporária do tratamento deve ser considerada em doentes com infeções complicadas do trato urinário.

Idosos

O efeito da empagliflozina sobre a excreção urinária de glicose encontra-se associado a diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação. Os doentes com idade igual ou superior a 75 anos poderão estar em maior risco de sofrer depleção de volume. A experiência terapêutica em doentes com idade igual ou superior a 85 anos é limitada. Não é recomendado iniciar terapêutica nesta população (ver secção 4.2).

Insuficiência cardíaca

A experiência nas classes I e II da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada e não existe experiência de estudos clínicos com a empagliflozina nas classes III e IV da NYHA.

Análises laboratoriais da urina

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Empagliflozina

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

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

Insulina e secretagogos de insulina

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

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre a empagliflozina

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

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

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

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

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

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

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

Efeitos da empagliflozina sobre outros medicamentos

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

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

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

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

Metformina

Associações não recomendadas

Há um aumento do risco de acidose láctica em situações de intoxicação alcoólica aguda (sobretudo no caso de jejum, malnutrição ou compromisso hepático devido à substância ativa metformina (ver secção 4.4)). O consumo de álcool e de medicamentos contendo álcool deve ser evitado.

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

A administração intravascular de agentes de contraste iodados nos exames radiológicos pode provocar insuficiência renal, tendo como consequência a acumulação de metformina e o risco de sofrer acidose láctica. Por conseguinte, este medicamento tem de ser interrompido antes ou no momento do exame e não ser reinstituído até 48 horas depois e, ainda assim, apenas depois de se reavaliar a função renal e verificar que não houve agravamento (ver secção 4.4).

Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados por via sistémica e local), os beta-2-agonistas e os diuréticos possuem atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado disto, sendo de realizar uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, sobretudo no início do tratamento com este tipo de medicamentos. Se necessário, a dose do medicamento anti-hiperglicémico deve ser ajustada durante a terapêutica com o outro medicamento e aquando da sua interrupção.

Insulina e secretagogos de insulina

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização deste medicamento ou de empagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram que a empagliflozina atravessa a placenta durante a fase final da gestação, de forma muito limitada, mas não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento embrionário precoce. No entanto, os estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal. Uma quantidade limitada de dados sugere que o uso de metformina em mulheres grávidas não está associado a um aumento do risco de malformações congénitas. Estudos em animais com a associação de empagliflozina e metformina ou com metformina em monoterapia demonstraram toxicidade reprodutiva apenas com doses de metformina mais elevadas (ver secção 5.3).

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

Amamentação

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

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foi tratado um total de 7.052 doentes com diabetes tipo 2 em estudos clínicos para avaliar a segurança da empagliflozina em terapêutica de associação com metformina; destes, 4.740 foram tratados com empagliflozina em terapêutica de associação com metformina.

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

Lista tabelar de reações adversas

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

Tabela 1: Reações adversas notificadas em estudos controlados com placebo

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

¹Ver subsecções abaixo para informação adicional

² Reações adversas identificadas com empagliflozina em monoterapia

³ Reações adversas identificadas com metformina em monoterapia

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

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

^a informações derivadas da experiência pós-comercialização

^b ver secção 4.4

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

A frequência da hipoglicemia dependeu da terapêutica de base nos estudos respetivos.

Hipoglicemia global

A frequência de doentes com acontecimentos hipoglicémicos foi semelhante com empagliflozina e com placebo em terapêutica de associação com metformina. Foi observado um aumento da frequência

quando a empagliflozina foi utilizada em terapêutica de associação com metformina e uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 16,1%; empagliflozina 25 mg: 11,5% e placebo: 8,4%), ou como terapêutica de associação com metformina e insulina (empagliflozina 10 mg: 31,3%; empagliflozina 25 mg: 36,2% e placebo: 34,7%).

Hipoglicemia major (hipoglicemia que exige tratamento)

A frequência de doentes com acontecimentos hipoglicémicos *major* foi baixa (< 1%) e semelhante com empagliflozina e com placebo em terapêutica de associação com metformina. Os acontecimentos hipoglicémicos importantes ocorreram em 0,5%, 0% e 0,5% dos doentes tratados com empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg e com placebo quando utilizados em associação com metformina e insulina, respetivamente. Nenhum doente sofreu acontecimentos hipoglicémicos *major* na associação com metformina e uma sulfonilureia.

Infeção do trato urinário

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

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais

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

Micção aumentada

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

Depleção de volume

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Empagliflozina

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

Metformina

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

Terapêutica

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Empagliflozina

A empagliflozina é um inibidor competitivo reversível, altamente potente (IC₅₀ de 1,3 nmol) e seletivo do SGLT2. A empagliflozina não inibe outros transportadores da glicose importantes para o transporte da glicose para os tecidos periféricos, sendo 5.000 vezes mais seletiva para o SGLT2 do que para o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção de glicose no intestino. O SGLT2 apresenta elevada expressão no rim, ao passo que a expressão noutros tecidos é muito reduzida ou inexistente. Como transportador predominante, é responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2 ao reduzir a reabsorção renal da glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicurético depende da glicemia e da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). A inibição do SGLT2 em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia leva a um excesso de excreção de glicose na urina.

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

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

Metformina

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

A metformina pode atuar através de 3 mecanismos:

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Durante pelo menos 24 semanas, foram tratados, no total, 4.707 doentes com diabetes tipo 2 em 7 estudos clínicos com dupla ocultação e controlados com placebo ou com controlo ativo; destes, 1.109 doentes receberam empagliflozina 10 mg e 1.863 receberam empagliflozina 25 mg como terapêutica de associação com metformina. Destes, 530 doentes, no total, receberam empagliflozina como terapêutica de associação com metformina mais insulina, dos quais 266 doentes foram tratados com empagliflozina 10 mg e 264 com empagliflozina 25 mg.

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

Empagliflozina em terapêutica de associação com metformina, sulfonilureia e pioglitazona
 A empagliflozina utilizada em terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, ou pioglitazona com ou sem metformina resultou em reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) da HbA1c e do peso corporal, em comparação com o placebo (Tabela 2). Adicionalmente, resultou numa redução clinicamente significativa da GPJ e da tensão arterial sistólica e diastólica, em comparação com o placebo.

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

Tabela 2: Resultados de eficácia de estudos de 24 semanas controlados com placebo

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

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

^a Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

^b Análise por subgrupos de doentes com terapêutica de base adicional com metformina (FAS, LOCF)

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliado em termos de significância estatística como parte do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

³ LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

* valor de $p < 0,0001$

** valor de $p < 0,01$

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

Num estudo que comparou a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg *versus* glimepirida (até 4 mg por dia) em doentes com controlo glicémico inadequado com metformina em monoterapia, o tratamento diário com empagliflozina originou uma redução superior da HbA1c (Tabela 3), e uma redução clinicamente significativa da GPJ, em comparação com a glimepirida. O tratamento diário com empagliflozina resultou numa redução estatisticamente significativa do peso corporal e da tensão

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

Tabela 3: Resultados de eficácia à 104^a semana, num estudo controlado com comparador ativo, que comparou a empagliflozina com a glimepirida em associação com metformina^a

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

^a Conjunto completo de análise (FAS) com utilização da última observação (LOCF) antes da terapêutica de resgate glicémico

^b Até 4 mg de glimepirida

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliado em termos de significância estatística como parte do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

³ LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

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

** valor de $p < 0,0001$

Associação à terapêutica com insulina

Empagliflozina em terapêutica de associação com doses múltiplas diárias de insulina

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

À 18^a semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c, em comparação com o placebo (Tabela 4).

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

Tabela 4: Resultados de eficácia às 18.^a e 52.^a semanas num estudo controlado com placebo de empagliflozina em associação com múltiplas doses diárias de insulina, com terapêutica concomitante com metformina

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

^aAnálise por subgrupos de doentes com terapêutica de base adicional com metformina (FAS, LOCF)

^bAnálise por subgrupos de doentes com terapêutica de base adicional com metformina (doentes que concluíram o estudo sem violações graves do protocolo, LOCF)

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliado em termos de significância estatística como parte do procedimento de ensaio sequencial de confirmação

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

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

** valor de $p < 0,005$

Empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal

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

À 18.^a semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c. Uma maior proporção de doentes tratados com empagliflozina e com valor inicial de HbA1c $\geq 7,0\%$ atingiu o objetivo para a HbA1c de < 7% em comparação com placebo (Tabela 5).

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

Tabela 5: Resultados de eficácia às 18.^a e 78.^a semanas, num estudo controlado com placebo de empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal com metformina^a

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

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

¹ média ajustada ao valor inicial

* valor de $p < 0,0001$

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

Empagliflozina e linagliptina como terapêutica de associação com metformina

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

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

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

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

Segurança cardiovascular

Numa meta-análise prospetiva e pré-especificada de acontecimentos cardiovasculares adjudicados independentemente, a partir de 12 ensaios clínicos de fase 2 e 3, envolvendo 10.036 doentes com diabetes tipo 2, a empagliflozina não aumentou o risco cardiovascular.

Glicemia pós-prandial de 2 horas

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

Doentes com valor inicial de HbA1c \geq 9%

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

Peso corporal

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

Tensão arterial

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

da tensão arterial em ambulatório (Tabela 6). O tratamento com empagliflozina causou diminuição da TAS e TAD, na posição sentada.

Tabela 6: Resultados de eficácia à 12^a semana, num estudo controlado com placebo de empagliflozina, em doentes com diabetes tipo 2 e tensão arterial não controlada^a

	Placebo	empagliflozina	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) na semana 12¹			
Valor inicial (média)	7,90	7,87	7,92
Varição em relação ao valor inicial ²	0,03	-0,59	-0,62
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
TAS ao longo de 24 horas na semana 12³			
Valor inicial (média)	131,72	131,34	131,18
Varição em relação ao valor inicial ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Diferença relativamente ao placebo ⁴ (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
TAD ao longo de 24 horas na semana 12³			
Valor inicial (média)	75,16	75,13	74,64
Varição em relação ao valor inicial ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Diferença relativamente ao placebo ⁵ (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Conjunto completo de análise (FAS)

¹ LOCF, valores após terapêutica de resgate antidiabética ignorados

² Média ajustada aos valores iniciais de HbA1c e de TFG_e, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

³ LOCF, valores após terapêutica de resgate antidiabética ou mudança de terapêutica de resgate anti-hipertensiva ignorados

⁴ Média ajustada aos valores iniciais de TAS, de HbA1c e de TFG_e, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

⁵ Média ajustada aos valores iniciais de TAD, de HbA1c e de TFG_e, zona geográfica e número de medicamentos anti-hipertensores

* valor de $p < 0,0001$

** valor de $p < 0,001$

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

Metformina

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

- uma redução significativa do risco absoluto de quaisquer complicações relacionadas com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* apenas dieta (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0023$, e *versus* os grupos da sulfonilureia e da insulina em monoterapia combinados (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0034$,

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos, $p= 0,017$,
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos *versus* apenas dieta 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos ($p= 0,011$), e *versus* os grupos da sulfonilureia e da insulina em monoterapia combinados 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos, ($p= 0,021$),
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos, ($p= 0,01$),

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Synjardy

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

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

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

Empagliflozina

Absorção

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

A farmacocinética de 5 mg de empagliflozina duas vezes por dia e de 10 mg de empagliflozina uma vez por dia foi comparada em indivíduos saudáveis. A exposição global (AUC_{ss}) à empagliflozina durante um período de 24 horas com empagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia foi semelhante a empagliflozina 10 mg administrada uma vez por dia. Como esperado, a empagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia, em comparação com 10 mg de empagliflozina uma vez por dia,

resultou numa C_{\max} inferior e em concentrações plasmáticas mínimas de empagliflozina mais elevadas (C_{\min}).

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina, com base na análise farmacocinética populacional. Nesta análise, foi estimada uma AUC 5,82%, 10,4% e 17,3% inferior em indivíduos, com IMC de 30, 35 e 45 kg/m², respetivamente, em comparação com indivíduos com um índice de massa corporal de 25 kg/m².

Sexo

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

Raça

Na análise farmacocinética populacional, foi estimada uma AUC 13,5% superior em asiáticos com um índice de massa corporal de 25 kg/m², em comparação com não asiáticos com um índice de massa corporal de 25 kg/m².

Idosos

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

População pediátrica

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

Metformina

Absorção

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Empagliflozina e metformina

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

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

Empagliflozina

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

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

A empagliflozina não é genotóxica.

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

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

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

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

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

Metformina

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

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

Núcleo do comprimido

Amido de milho

Copovidona (valor nominal de K 28)

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

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

Núcleo do comprimido

Amido de milho

Copovidona (valor nominal de K 28)

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro negro (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters unidose perfurados em PVC/PVDC/alumínio.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

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

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

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

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

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031

EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

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

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Synjardy e para que é utilizado

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

- A empagliflozina funciona ao bloquear uma proteína nos rins chamada cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). A SGLT2 impede que a glicose (açúcar no sangue) seja perdida na urina através da absorção da glicose de volta para a corrente sanguínea à medida que o sangue é filtrado nos rins. Ao bloquear esta proteína, o medicamento faz com que o açúcar no sangue seja eliminado através da urina. Isto ajuda a baixar os níveis de açúcar no sangue, que são demasiado altos nos doentes com diabetes tipo 2.
- A metformina tem uma forma diferente de baixar os níveis de açúcar no sangue, funcionando sobretudo através da inibição da produção de glicose no fígado.

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

Synjardy também pode ser combinado com outros medicamentos. Esses outros medicamentos podem ser medicamentos tomados por via oral ou insulina dada por injeção.

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

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

O que é a diabetes tipo 2?

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Synjardy

Não tome Synjardy:

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

Advertências e precauções

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

- se tiver “diabetes tipo 1” – este tipo de diabetes normalmente surge na juventude e o corpo não produz nenhuma insulina;
- se tiver uma perda rápida de peso, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dores de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço invulgares, hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor, contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética”- um problema que se pode ter com a diabetes devido a níveis elevados de “corpos cetónicos” na urina ou no sangue, detetados nos exames de laboratório. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode aumentar com o jejum prolongado, o consumo excessivo de álcool, a desidratação, reduções súbitas da dose de insulina ou uma necessidade maior de insulina devido a uma grande cirurgia ou a uma doença grave.
- se tiver idade igual ou superior a 75 anos, uma vez que o aumento da quantidade de urina causado pelo medicamento poderá afetar o equilíbrio de líquidos no seu organismo e aumentar o seu risco de desidratação. Os possíveis sinais desta situação encontram-se na secção 4, “Efeitos secundários possíveis”, desidratação;

- se tiver idade igual ou superior a 85 anos, uma vez que não deve começar a tomar Synjardy;
- se se sentir enjoado, tiver diarreia ou febre ou não conseguir comer ou beber. Estas situações podem causar desidratação. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Synjardy até que esteja recuperado, para evitar a perda excessiva de líquidos corporais;
- se tiver uma infeção grave do rim ou das vias urinárias acompanhada de febre. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Synjardy até que esteja recuperado;
- se necessitar de tomar uma injeção de um agente de contraste que contenha iodo, por exemplo, antes de uma radiografia ou cintigrafia. Terá de informar o seu médico e parar de tomar este medicamento antes ou no momento da radiografia, e durante 2 ou mais dias depois do exame, consoante a forma como os rins estejam a funcionar. O tratamento com agente de contraste iodado pode reduzir o funcionamento dos rins e aumentar o risco de efeitos secundários devido ao componente metformina. Não se esqueça de consultar o seu médico para saber quando pode recomeçar o tratamento;
- se for ser operado com anestesia. Deve parar de tomar Synjardy pelo menos 48 horas antes de uma cirurgia programada com anestesia geral, raquidiana ou epidural e não deve recomeçar a tomá-lo até pelo menos 48 horas depois. Devido ao componente metformina, a coadministração de anestesia pode aumentar o risco de efeitos secundários. Siga as instruções do seu médico sobre como parar e recomeçar a tomar o medicamento.

Tenha a atenção para o seguinte risco de acidose láctica em particular.

Devido ao componente metformina, Synjardy pode provocar uma complicação muito rara, mas muito grave chamada acidose láctica, sobretudo se os seus rins não funcionam bem. O risco de desenvolver acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação provocada por diarreia ou vómitos graves, problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo deixe de receber oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração).

É importante que cumpra as tomas da medicação, as instruções nutricionais e um programa de exercício regular, pois podem reduzir o risco de acidose láctica.

O início da acidose láctica pode ser subtil e os sintomas inespecíficos, tais como vómitos, dores de barriga (dor abdominal) com câibras musculares, sensação geral de indisposição, cansaço e dificuldade em respirar. Outros sintomas são a diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos do coração.

Se tiver algum destes sintomas, deve procurar assistência médica imediatamente, pois a acidose láctica pode provocar coma. Pare imediatamente de tomar Synjardy e contacte logo um médico ou o hospital mais próximo.

Função renal

Antes de começar e enquanto tomar este medicamento, fará análises ao sangue para testar os seus rins.

Glicose na urina

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Synjardy

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É importante que informe o seu médico se estiver a tomar:

- um medicamento utilizado para remover água do seu organismo (diurético)), pois Synjardy pode aumentar o risco de perder demasiados líquidos. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Synjardy. Os possíveis sinais de que o seu organismo está a perder demasiados líquidos encontram-se na secção 4, “Efeitos secundários possíveis”.

- outros medicamentos que reduzam a quantidade de açúcar no sangue, tais como insulina ou uma “sulfonilureia”. O seu médico poderá querer diminuir a dose destes outros medicamentos para evitar que os seus níveis de açúcar no sangue fiquem demasiado baixos (hipoglicemia).
- cimetidina, um medicamento para tratar problemas de estômago.
- broncodilatadores (beta-2-agonistas) utilizados para tratar a asma.
- corticosteroides (tomados por via oral, em injeção ou inalados), que são utilizados para tratar a inflamação em doenças como a asma e a artrite.
- medicamentos que contenham álcool (ver secção “Synjardy com álcool”).
- agentes de contraste iodados (medicamentos utilizados durante as radiografias, ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Synjardy com álcool

Há um aumento do risco de acidose láctica após o consumo excessivo de álcool (sobretudo no caso de jejum, nutrição insuficiente ou doença do fígado). Assim, evite consumir álcool e medicamentos que contenham álcool enquanto tomar Synjardy (ver secção 4, “Efeitos secundários possíveis”).

Gravidez e amamentação

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

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

3. Como tomar Synjardy

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

Qual a quantidade a tomar

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

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

Como tomar este medicamento

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

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

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

Se tomar mais Synjardy do que deveria

Se tomar mais comprimidos de Synjardy do que deveria, pode sofrer acidose láctica. Os sintomas de acidose láctica são inespecíficos, incluindo sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, vómitos, dores de estômago com câibras musculares, sensação geral de indisposição com sensação forte de cansaço e dificuldade em respirar. Outros sintomas são a diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos do coração. **Se isto lhe acontecer, pode necessitar de tratamento hospitalar imediato, pois a acidose láctica pode provocar coma. Pare imediatamente de tomar este medicamento e contacte logo um médico ou o hospital mais próximo (ver secção 4). Leve a embalagem do medicamento consigo.**

Caso se tenha esquecido de tomar Synjardy

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

Se parar de tomar Synjardy

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

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Pare de tomar Synjardy e contacte o seu médico assim que possível se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves ou potencialmente graves:

Acidose láctica. A metformina, uma das substâncias ativas deste medicamento, pode provocar um efeito secundário muito raro (pode afetar até 1 em 10.000 pessoas), mas grave, chamado “acidose láctica”. Esta é uma acumulação de ácido láctico no sangue que pode provocar a morte. A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital. Em particular, afeta os doentes cujos rins não funcionam corretamente.

Os sinais de “acidose láctica” são:

- enjoos muito fortes
- vómitos, dor no estômago
- câibras musculares
- cansaço intenso
- dificuldade em respirar

Se isto lhe acontecer, pode necessitar de tratamento hospitalar imediato, pois a acidose láctica pode provocar coma. Pare imediatamente de tomar este medicamento e contacte logo um médico ou o hospital mais próximo. Leve a embalagem do medicamento consigo.

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

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

Estes são sinais de cetoacidose diabética (ver também a secção 2, 'Advertências e precauções'):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outros efeitos secundários ao tomar Synjardy:

Muito frequentes

- enjojo (náuseas), vómitos
- diarreia ou dor no estômago
- perda de apetite

Frequentes

- infecção genital por leveduras (candidíase)
- urinar em maior quantidade ou necessidade de urinar com mais frequência
- comichão
- alterações no sabor das coisas

Pouco frequentes

- tensão ou dor ao esvaziar a bexiga

Muito raros

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Synjardy

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Synjardy

As substâncias ativas são empagliflozina e metformina.

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

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

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

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

Os outros componentes são:

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

Qual o aspeto de Synjardy e conteúdo da embalagem

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

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

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

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

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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