

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta

5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta

5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta

12,5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

12,5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta

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

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Synjardy a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek és 10 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők számára javallott a diéta és a testmozgás kiegészítéseként:

- olyan betegeknek, akiknek a monoterápiában alkalmazott metformin még tolerálható maximális dózisa mellett sem megfelelő a kontroll,
- a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kombinálva, amikor a metformin és ezen gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő kontrollt,
- olyan betegeknek, akik már kapják külön tabletták formájában az empagliflozin és a metformin kombinációs kezelést.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek ($eGFR \geq 90 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$)

A készítmény ajánlott dózisa naponta kétszer egy tabletta. A kezelés adagját egyénileg kell megállapítani a beteg aktuális terápiája, annak hatásossága és tolerálhatósága függvényében személyre szabottan, úgy hogy az empagliflozin javasolt napi dózisa 10 mg vagy 25 mg legyen és a metformin javasolt maximális dózisát ne lépje túl.

Azoknál a betegeknél, ahol metformin (monoterápiában vagy a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt adva) alkalmazása mellett a kontroll nem megfelelő

Olyan betegeknél, akiknél a metformin önmagában vagy a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kombinálva nem biztosít megfelelő kontrollt, a Synjardy javasolt kezdő dózisa tartalmazzon naponta kétszer 5 mg empagliflozint (napi dózis 10 mg), és a már szedett metformin dózisának megfelelő mennyiségű metformint. Azoknál a betegeknél, akik tolerálják a napi 10 mg empagliflozint, és szorosabb glykaemiás kontrollt igényelnek, a dózis napi 25 mg-ra emelhető. Ha a Synjardy-t szulfanilureával és/vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében szükség lehet alacsonyabb szulfonilurea, illetve inzulin dózisok alkalmazására (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Empagliflozin és metformin tablettát együtt szedő betegek átállítása

A metformint és az empagliflozint (10 mg vagy 25 mg-os teljes napi dózisban) külön tablettaként szedő betegeket arra a Synjardy hatáserősségre kell átállítani, ami a beteg által szedett napi dózisnak megfelelő empagliflozint és metformint tartalmazza, illetve azt a legjobban megközelíti (a rendelkezésre álló hatáserősségeket lásd a 2. pontban).

Elfelejtett dózis

Ha egy adag bevétele elmarad, akkor az adagot be kell venni, amint a betegnek eszébe jut, azonban nem szabad kétszeres dózist bevenni egyszerre. Ilyen esetben az elmaradt adagot ki kell hagyni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az empagliflozin glykaemiás hatásossága a veseműködéstől függ. A cardiovascularis kockázat

csökkentése érdekében a standard ellátás kiegészítéseként 10 mg empagliflozint kell alkalmazni naponta egyszer azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR 60 ml/perc/1,73 m² alatt van (lásd 1. táblázat). Mivel a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az empagliflozin glükózsztencsökkentő hatása gyengül, és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg hiányzik, ezért ha további glykaemiás kontroll szükséges, megfontolandó egyéb antihyperglykaemiás gyógyszerek alkalmazása.

Az eGFR-nek vagy CrCL (Kreatinin-clearance)-nek megfelelő dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat lásd az 1. táblázatban.

Az eGFR értékét a metformin-tartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a Synjardy megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyes monokomponenseket kell alkalmazni.

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási ajánlásokat lásd alább a „Gyermekek és serdülők” alpontban.

1. táblázat: Adagolás vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél^a

eGFR [ml/perc/1,73 m ²] vagy CrCL [ml/perc]	Metformin	Empagliflozin
≥ 60	A maximális napi dózis 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	Kezdés 10 mg-os empagliflozinnal. A 10 mg-os empagliflozint toleráló betegeknél, ha további glykaemiás kontrollra van szükség, akkor a dózis 25 mg-ra emelhető.
45 – < 60	A maximális napi dózis 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	Kezdés 10 mg empagliflozinnal. ^b A kezelés folytatása 10 mg-os empagliflozinnal az empagliflozint már szedő betegeknél.
30 – < 45	A maximális napi dózis 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	Kezdés 10 mg empagliflozinnal. ^b A kezelés folytatása 10 mg-os empagliflozinnal az empagliflozint már szedő betegeknél. ^b
< 30	A metformin ellenjavallt.	Az empagliflozin nem javasolt.

^a Lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont.

^b 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél

Májkárosodás

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

Idősek

Hatásmechanizmusa miatt az empagliflozin glykaemiás hatásossága vesekárosodás esetén csökken. Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és az idős betegek körében gyakoribb a károsodott veseműködés, ezért a Synjardy-t idős betegek körében elővigyázatossággal kell alkalmazni. A metforminhoz társult laktacidózis megelőzése érdekében szükséges a veseműködés monitorozása, különösen az idős betegek körében (lásd 4.3 és 4.4 pont). 75 éves és idősebb betegek esetén figyelembe kell venni a volumendepléció fokozott kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A dózist a beteg aktuális kezelési rendje, a gyógyszer hatásossága és tolerabilitása alapján egyénre kell szabni.

Ha metformint alkalmazó betegek kezelésében bevezetik az empagliflozint, a metformin dózisának a beteg által már szedett dózissal kell maradnia. Az empagliflozin ajánlott kezdő dózisa naponta kétszer 5 mg (10 mg teljes napi dózis). Azoknál a betegeknél, akik tolerálják a napi kétszeri 5 mg empagliflozint, és szorosabb glykaemiás kontrollt igényelnek, a dózis napi kétszeri 12,5 mg-ra emelhető (25 mg teljes napi dózis).

Ha az empagliflozint és a metformint külön tablettaként szedő betegek Synjardy-ra állnak át, akkor az empagliflozin és a metformin napi adagja a már szedett dózissal megfelelő kell, hogy maradjon, vagy az eddigi dózist legjobban megközelítő terápiás metformin-dózissal kell alkalmazni.

A Synjardy maximális javasolt dózisa 25 mg empagliflozin és 2000 mg metformin naponta (az általános információkat lásd fent a 4.2 pontban).

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekekre vonatkozóan, akiknél az $eGFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$, és 10 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan.

Az alkalmazás módja

A metforminnal összefüggő gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében a Synjardy-t naponta kétszer, étkezés közben kell bevenni.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A betegeknél folytatnia kell az ajánlott diétát, amely egyenletes napi szénhidrátbevitelt biztosít. A túlsúlyos betegeknél továbbra is energiaszegény étrendet kell tartaniuk.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabeteses ketoacidózis) (lásd 4.4 pont).
- Diabeteses prekóma.
- Súlyos veseelégtelenség ($eGFR < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.2 és 4.4 pont).
- A vesefunkció befolyásolására képes akut állapotok, például dehidratáció, súlyos fertőzés, shock (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Olyan betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak (különösen akut betegségek vagy krónikus betegségek rosszabbodása), például: dekompenzált szívelégtelenség vagy légzési elégtelenség, friss myocardialis infarctus, shock (lásd 4.4 pont).
- Májkárosodás, akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.2 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Az empagliflozin 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nem alkalmazható (lásd „Diabeteses ketoacidosis”, 4.4 pont).

Laktacidózis

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

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

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést akután károsítható gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott

alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, nem megfelelően kontrollált diabetes, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, a hipoxiával társuló állapot, valamint a laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttdadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

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

Diabeteses ketoacidosis

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

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

A DKA-gyanús vagy DKA-diagnosztizált betegeknél az empagliflozinnal végzett kezelést azonnal le kell állítani.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. Ezeknél a betegeknél javasolt a ketontestek monitorozása, amihez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. Az empagliflozin-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

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

Az empagliflozin alkalmazása mellett elhúzódó diabeteses ketoacidosist és elhúzódó glycosuriát figyeltek meg. Az empagliflozin-kezelés leállítása után a diabeteses ketoacidosis hosszabb ideig tarthat, mint az a plazma felezési idő alapján várható (lásd 5.2 pont). Az elhúzódó diabeteses ketoacidosis kialakulásában szerepet játszhatnak az empagliflozintól független tényezők, például az inzulinhiány.

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

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

A Synjardy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél nem alkalmazható. Egy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteggel végzett klinikai vizsgálati program adatai az inzulin

kiegészítéseként 10 mg és 25 mg empagliflozinnal kezelt betegeknél a DKA gyakoriságának emelkedését mutatták (gyakori előfordulással) a placebohoz képest.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

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

Vesekárosodás

Hatásmechanizmusa miatt az empagliflozin glykaemiás hatásossága vesekárosodás esetén csökkent lesz. Az empagliflozin/metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m², és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

A veseműködés monitorozása

A veseműködés alábbiak szerinti ellenőrzése javasolt:

- az empagliflozin-/metformin-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során időszakosan, azaz legalább évente (lásd 4.2 pont),
- minden egyidejűleg alkalmazandó, a veseműködést esetlegesen negatívan befolyásoló gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt.

Szívműködés

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

Sebészeti beavatkozások

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

A volumendepléció kockázata

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

Esetleges folyadékvesztéssel járó állapotok (pl. gastrointestinalis betegség) esetén javasolt a Synjardy-kezelésben részesülő beteg hidráltási állapotának (pl. fizikális vizsgálattal, vérnyomásméréssel és laboratóriumi vizsgálatokkal, köztük a hematokritérték meghatározásával) és elektrolit egyensúlyának gondos monitorozása. A folyadékvesztesség korrigálásáig megfontolandó a Synjardy-kezelés átmeneti megszakítása.

Idősek

Az empagliflozinnak a vizelettel történő glükózkiválasztásra gyakorolt hatását ozmotikus diuresis

kíséri, ami befolyásolhatja a hidráltási állapotot. A 75 éves és idősebb betegek esetében fokozott lehet a volumendepláció kockázata, ami miatt a volumendeplációra hajlamosító gyógyszerek (pl. diuretikumok, ACE-gátlók) egyidejű alkalmazása esetén különös figyelmet kell fordítani az idősök folyadékbevitelére.

Húgyúti fertőzések

A forgalomba hozatalt követően szövődményes húgyúti fertőzések, köztük pyelonephritis vagy urosepsis eseteiről számoltak be az empagliflozinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Szövődményes húgyúti fertőzések jelentkezése esetén megfontolandó a kezelés átmeneti felfüggesztése.

A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat, köztük empagliflozint szedő nőknél és férfiaknál a gát nekrotizáló fasciitisét (más néven Fournier-gangraena) jelentették. Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttesét tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a nekrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni a(z) Synjardy szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Alsó végtagi amputációk

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

Májkárosodás

Az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során májkárosodásról is beszámoltak. A májkárosodás és az empagliflozin közötti ok-okozati kapcsolatot nem állapították meg.

Emelkedett hematokrit-érték

Az empagliflozin-kezelés alatt a hematokritérték emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Azon betegeknél, akiknél a hematokritérték jelentős emelkedése mutatható ki, a beteg állapotát monitorozni kell, és ki kell vizsgálni a hematológiai alapbetegséget.

Krónikus vesebetegség

Van tapasztalat a cukorbetegség empagliflozinnal való kezelésére krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), albuminuriában szenvedő és albuminuriában nem szenvedő betegek esetében is. Az albuminuriában szenvedő betegeknél nagyobb lehet az empagliflozin-kezelés előnye.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

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

Kölcsönhatás az 1,5-anhidroglucitol- (1,5-AG-) vizsgálattal

A glykaemiás kontroll 1,5-AG-vizsgálattal történő monitorozása nem javasolt, mivel az SGLT2-inhibitorokat szedő betegeknél az 1,5-AG mérése nem megbízható a glykaemiás kontroll mérésére.

A glykaemiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszerek alkalmazása ajánlott.

B12-vitamin

A metformin csökkentheti a szervezet B12-vitamin szintjét. A metformin adagjának, illetve a kezelés időtartamának növekedésével és/vagy olyan betegeknél, akiknél B12-vitamin-hiányt okozó ismert kockázati tényezők állnak fenn, megemelkedik az alacsony B12-vitamin-szint kockázata. B12-vitamin-hiány gyanúja (pl. anaemia vagy neuropathia) esetén monitorozni kell a szérumban B12-vitamin szintjét. A B12-vitamin szintjének időszakos monitorozására lehet szükség olyan betegeknél, akiknél a B12-vitamin hiányát okozó kockázati tényezők állnak fenn. A metformin-kezelést addig kell folytatni, ameddig az tolerálható, és nem ellenjavallt, valamint a B₁₂-vitamin-hiány megfelelő korrekciós kezelését kell biztosítani a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelően.

Gyermekek és serdülők

A DINAMO vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtt betegeknél korábban megfigyelthez, és 26 hetes kezelés után nem észleltek releváns különbséget a placebo és az empagliflozin között a növekedési adatokban vagy a nemi érés tekintetében.

A metforminnal végzett kontrollos, egyéves időtartamú klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki növekedésre és pubertásra gyakorolt hatást, de hosszabb távú adatok ezekre a konkrét tényezőkre nem állnak rendelkezésre. Emiatt metforminnal kezelt gyermekeknél gondos utánkövetés javasolt a metformin ezen paraméterekre gyakorolt hatásának megfigyelésére, különösen a pubertást megelőző időszakban.

10–12 éves gyermekek

A metforminnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, melyeket gyermekek és serdülők körében végeztek, a 10–12 éves korcsoportból csupán 15 beteg vett részt.

A DINAMO vizsgálatba 157 beteget vontak be, és 91%-ukat metforminnal kezelték bázisterápiaként; ezen betegek közül 25 volt 10–12 éves korú.

Bár a metformin hatásossága és biztonságossága ezen gyermekek körében nem különbözött az idősebb gyermekek és serdülők esetében tapasztalt hatásosságtól és biztonságosságtól, fokozott elővigyázatosság javasolt, ha a 10–12 éves korcsoportnak írják fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egészséges egyénnel végzett vizsgálatban a többszöri adag empagliflozin és metformin együttes alkalmazása nem változtatja meg jelentősen az empagliflozin, illetve a metformin farmakokinetikáját.

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

Empagliflozin

Farmakodinámiás interakciók

Diuretikumok

Az empagliflozin fokozhatja a tiazid diuretikumok és a kacsdiuretikumok diuretikus hatását, ezáltal növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és inzulin-szekretagógok

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

Farmakokinetikai interakciók

Más gyógyszerek hatása az empagliflozinra

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

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

Az UGT-indukció (például rifampicin vagy fenitoin általi indukció) empagliflozinra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az UGT-enzimek ismert induktoraival történő egyidejű kezelés nem ajánlott, mivel az a gyógyszer hatásosságának csökkenését okozhatja. Ha az UGT-enzimek egy induktorát egyidejűleg kell alkalmazni, akkor a Synjardy-ra adott válasz értékelése érdekében a glykaemiás kontroll monitorozása javasolt.

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

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

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

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

Az empagliflozin hatásai más gyógyszerekre

Az empagliflozin fokozhatja a vese lítiumkiválasztását, ezáltal csökkentheti a vér lítiumszintjét. Az empagliflozin-kezelés megkezdése és a dózis módosítása után a szérumban lítiumkoncentrációját gyakrabban kell monitorozni. A szérumban lítiumkoncentrációjának monitorozása céljából, kérjük, utalja a beteget a lítiumot rendelő orvoshoz.

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

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

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

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

Metformin

Együttadása nem javasolt

Alkohol

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

Organikus kation transzporterek (OCT)

A metformin az OCT1- és OCT2-transzporternek egyaránt szubsztrátja. A metformin együttadása

- OCT1-inhibitorokkal (például verapamil) csökkentheti a metformin hatásosságát.
- OCT1-induktorokkal (például rifampicin) fokozhatja a metformin gastrointestinalis felszívódását és hatásosságát,
- OCT2-inhibitorokkal (például cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, iszavukonazol) csökkentheti a metformin renális eliminációját, ezáltal a metformin plazmakoncentrációjának növekedéséhez vezethet,
- az OCT1-et és OCT2-t egyaránt gátló gyógyszerekkel (például krizotinib, olaparib) módosíthatja metformin hatásosságát és renális eliminációját.

Ezért óvatosság javasolt, amennyiben ezeket a gyógyszereket metforminnal együtt adják, különösen vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mivel a metformin plazmakoncentrációja megnövekedhet. Szükség esetén megfontolható a metformin dózisának módosítása, mivel az OCT-inhibitorok/-induktorok módosíthatják a metformin hatásosságát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Jódtartalmú kontrasztanyagok

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

Óvatossággal adható kombinációk

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

A glükokortikoidok (szisztémás vagy lokális alkalmazás mellett), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinsic hyperglykaemiás aktivitással rendelkeznek. A betegeket tájékoztatni kell erről, és vércukorszintjüket gyakrabban kell monitorozni, főként az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdeti szakaszában. Szükség esetén az antihyperglykaemiás gyógyszer dózisát az egyéb gyógyszerrel történő kezelés során vagy annak abbahagyása esetén módosítani kell.

Inzulin és inzulin-szekretagóg szerek

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A gyógyszer, illetve az empagliflozin terhes nőknél való alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek azt igazolták, hogy az empagliflozin nagyon kis mennyiségben átjut a placentán a gesztáció késői szakaszában, a korai embrionális fejlődés tekintetében azonban nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat. Állatkísérletek azonban a posztnatális fejlődésre gyakorolt káros hatásokat igazoltak. A rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű információ alapján a metformin használata terhes nőknél nem jár a kongenitális malformációk kockázatának növekedésével. Az empagliflozin és metformin kombinációjával vagy önmagában alkalmazott metforminnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást csak a metformin nagyobb dózisa esetén igazoltak (lásd 5.3 pont).

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

Szoptatás

A metformin kiválasztódik a humán anyatejbe. Hatás ezidáig nem volt kimutatható a kezelt anya anyatejjel táplált újszülött gyermekénél, illetve csecsemőjénél. Nem ismert, hogy az empagliflozin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletekből nyert adatok az empagliflozin és a metformin anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott a szoptatás alatt.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során mellékhatásként a leggyakrabban hypoglykaemiáról számoltak be inzulinnal és/vagy szulfanilureával való kombináció mellett, illetve gastrointestinalis tünetekről (hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás és étvágytalanság). A metformin mellett alkalmazott empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során nem mutattak ki az egyes komponensekre jellemző mellékhatásokon kívül további mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriákat az

alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A placebokontrollos vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó mellékhatások (MedDRA szerinti) táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Vaginalis moniliásis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések ^{1, 2} Húgyúti fertőzés (beleértve a pyelonephritist vagy az urosepsist is) ^{1, 2}		A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) ^a	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykémia (szulfanilureával, vagy inzulinnal történő egyidejű alkalmazáskor) ¹	Szomjúság ² B12-vitamin szintjének csökkenése/B12-vitamin-hiány ^{3, a}		Diabeteses ketoacidosis ^a	Laktátacidózis ³
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Ízérzészavar ³			
Érbetegségek és tünetek			Volumen-deplécio ^{1, 2, d}		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastro-intestinalis tünetek ^{3, 4}	Székrekedés			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek					A májfunkciós tesztek eltérései ³ Hepatitis ³
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus (generalizált) ^{2, 3} Kiütés	Urticaria Angio-oedema		Erythema ³
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Fokozott vizeletürítés ^{1, 2}	Dysuria ²		Tubulo-interstitialis nephritis
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		A lipidek emelkedett szérumszintje ^{2, b}	A vér emelkedett kreatininszintje/csökkent glomerulusfiltrációs ráta ¹ A hematokritszint emelkedése ^{2, c}		

¹ A további információkat lásd az alábbi alpontokban

² Az empagliflozin monoterápia azonosított mellékhatásai

³ A metformin monoterápia azonosított mellékhatásai

⁴ Gastrointestinalis tünetek, például hányinger, hányás, diarrhoea, hasfájás és étvágytalanság jelentkeznek leggyakrabban a kezelés kezdetekor, és a legtöbb esetben spontán megoldódnak.

^a Lásd 4.4 pont

- ^b Az összkoleszterinszint átlagos százalékos emelkedése a kiindulási értékhez képest az empagliflozin 10 mg, 25 mg és placebo esetén sorrendben 5,0%; 5,2%, valamint 3,7% volt; a HDL-koleszterin emelkedése sorrendben 4,6%, 2,7% és -0,5% volt, az LDL-koleszterin emelkedése pedig 9,1%, 8,7%, valamint 7,8% volt. A trigliceridek szintje 5,4%; 10,8%, illetve 12,1%-kal emelkedett.
- ^c A hematokritérték kiinduláshoz képest mutatott átlagos változása 3,6%, illetve 4,0% volt 10 mg, illetve 25 mg empagliflozin dózis mellett a placebóval (0%) összehasonlítva. Az EMPA-REG Outcome vizsgálatban a hematokritértékek a kezelés befejezése utáni 30 napos követési periódust követően visszatértek a kiindulási szint közelébe.
- ^d A szívelégtelenségben szenvedő betegekkel végzett empagliflozin-vizsgálatok összesített adatai alapján (ahol a betegek fele 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedett) nagyobb volt a volumendepláció gyakorisága („nagyon gyakori”: 11,4% az empagliflozin és 9,7% a placebo esetén),

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

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

Súlyos hypoglykaemia (beavatkozást igénylő események)

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

Húgyúti fertőzés

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

Vaginalis moniliiasis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések

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

Phimosis/szerzett phimosis eseteit jelentették a genitális fertőzésekkel egyidejűleg, és egyes esetekben

körülmetélésre volt szükség.

Fokozott vizeletürítés

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

Volumendepléció

A volumendepléció összesített gyakorisága (amely tartalmazza az alábbi, előre meghatározott kifejezések alatt jelentett eseményeket: csökkent vérnyomás [ambulánsan mérve], csökkent szisztolés vérnyomás, dehydratio, hypotensio, hypovolaemia, orthostaticus hypotensio és syncope) alacsony volt a metformin mellett empagliflozinnal (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,3%) és a placebóval (0,1%) kezelt betegeknél. Az empagliflozinnak a vizelettel történő glükózkiválasztásra gyakorolt hatását ozmotikus diuresis kíséri, ami 75 éves és idősebb betegeknél befolyásolhatja a hidráltási állapotot. 75 éves és idősebb betegek körében volumendeplécióról egyetlen esetben számoltak be egy olyan beteg esetében, aki metformin-kezelés mellé kapott 25 mg empagliflozint.

A vér emelkedett kreatininszintje/csökkent glomerulusfiltrációs ráta

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

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

Ezzel összhangban az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat empagliflozinnal kezelt betegeinél kezdetben az eGFR-érték csökkenését (átlag: 3 ml/perc/1,73 m²) tapasztalták. Ezt követően az eGFR-érték fennmaradt a kezelés folytatásakor. Az átlagos eGFR a kezelés leállítása után visszatért a kiindulási értékre, ami arra utal, hogy a vesefüggő ezen változásaiban akut haemodinamikai változások játszanak szerepet.

Gyermekek és serdülők

A DINAMO vizsgálatban 157, a 10. életévét betöltött 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermeket kezeltek, amely során 52 beteg kapott empagliflozint, 52 beteg linagliptint, 53 beteg pedig placebót (lásd 5.1 pont). A placebokontrollos időszak során a leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatás a hypoglykaemia volt (a 10 mg-os és a 25 mg-os empagliflozin esetében összesítve: 23,1%, a placebo esetében: 9,4%). Ezen események egyike sem volt súlyos, és ellátásuk nem igényelt segítséget.

Összességében a biztonságossági profil a gyermekek körében hasonló volt a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtteknél megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

Tünetek

Empagliflozin

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

Metformin

Hypoglykaemia még a metformin 85 g-os dózisainak alkalmazása során sem volt megfigyelhető, míg a laktacidózis ilyen körülmények között már kialakult. A metformin jelentős túladagolása, illetve egyidejűleg fennálló kockázati tényezők laktacidózishoz vezethetnek. A laktacidózis sürgősségi állapot, és kórházban kezelendő (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Kezelés

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A Synjardy két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek glykaemiás kontrolljának javítására szolgáló antihyperglykaemiás gyógyszer kombinációja. Az egyik az empagliflozin, amely a nátrium-glükóz-kontranszporter 2 (SGLT2) inhibitora, a másik a biguanid osztályba tartozó metformin-hidroklorid.

Empagliflozin

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

Az empagliflozin a renális glükózreabszorpció csökkentésével javítja a glykaemiás kontrollt a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél. A vesék által ezzel a glycoresis-mechanizmussal kiválasztott

glükóz mennyisége a vércukorszinttől és a GFR-től függ. A 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetén az SGLT2 gátlása a glükózfelesleg vizelettel történő kiválasztását eredményezi. Emellett az empagliflozin fokozza a nátrium kiválasztását, ami ozmotikus diuresist és intravascularis volumencsökkenést eredményez.

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

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

Metformin

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

A metformin hatása 3 hatásmechanizmuson keresztül fejti ki hatását:

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

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

Embernél a glükózanyagcserére gyakorolt hatásától függetlenül a metformin a lipidmetabolizmust is kedvezően befolyásolja. Terápiás dózissal végzett kontrollós, közép és hosszú távú klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterin-, LDL koleszterin- és triglicerid-szinteket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Mind a glykaemiás kontroll javítása, mind a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése lényeges része a 2-es típusú diabetes kezelésének.

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

Az empagliflozinnal végzett kezelés, metformin kombinációban, egyéb antidiabetikus készítménnyel (pioglitazonnal, szulfanilureával, DPP-4 inhibitorral és inzulinnal) vagy anélkül a HbA1c-szint, az éhomi plazmaglükózsint, a testtömeg, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás klinikailag jelentős javulásához vezetett. 25 mg empagliflozin alkalmazásával a betegek nagyobb hányada érte el

a 7% alatti HbA1c célértéket, és kevesebb beteg szorult glykaemiás sürgősségi kezelésre a 10 mg empagliflozin és a placebo mellett megfigyeltékhez képest. 75 éves és idősebb betegek körében az empagliflozin-kezelés alatt a HbA1c-szint számszerűleg kisebb mértékű csökkenését figyelték meg. Minél magasabb volt a kiindulási HbA1c, annál nagyobb mértékben csökkent a HbA1c. Emellett az empagliflozin a standard kezelés kiegészítéseként alkalmazva csökkentette a cardiovascularis mortalitást a 2-es típusú diabetesben és cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél.

Metformin, szulfonilurea és pioglitazon mellé kiegészítésként adott empagliflozin

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

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

3. táblázat: A 24 hetes placebokontrollos vizsgálatok hatásossági eredményei

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

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

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

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

¹ A kiindulási értékkel korrigált átlag

² A szekvenciális megerősítő próbák során a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

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

*p-érték < 0,0001

**p-érték < 0,01

Empagliflozin metforminnal kombinációban, e hatóanyagokkal korábban nem kezelt betegeknel

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

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

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Met nélkül	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Met nélkül	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Kiindulási érték (átlag)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Változás a kiindulási értékhez képest ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Empagliflozin nal történő összehasonlítás (95%-osCI) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Metformin nal történő összehasonlítás (95%-osCI) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ a kiindulási értékre korrigált átlag

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

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

^c Két, egyenlő részre elosztott napi dózisban adva

*p≤0,0062 a HbA1c tekintetében

Empagliflozin a metforminnal és linagliptinnel nem megfelelően beállított betegeknel

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

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

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

¹ A kiindulási értékre korrigált átlag

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

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

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

⁵ A placebocsoportba randomizált betegek placebót kaptak 5 mg linagliptinnel együtt, metformin háttérkezelés mellett

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

* p-érték <0,0001

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

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

A 25 mg empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát glimepiridével (legfeljebb napi 4 mg) összehasonlító vizsgálat során, amelybe olyan betegeket vontak be, akiknél az önmagában alkalmazott

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

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

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

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

^b Legfeljebb 4 mg glimepirid

¹ A kiindulási értékkel korrigált átlag

² A szekvenciális megerősítő próbák során a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

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

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

**p-érték < 0,0001

Kiegészítésként inzulin-terápia mellé

Empagliflozin a napi többszöri inzulin kiegészítéseként

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

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

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

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

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

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

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

¹ A kiindulási értékkel korrigált átlag

² A szekvenciális megerősítő próbák során a statisztikai szignifikanciát nem vizsgálták

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

** p-érték ≤ 0,0005

**p-érték < 0,005

Bázisinzulin kiegészítéseként alkalmazott empagliflozin

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

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

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

8. táblázat: A metforminnal együtt alkalmazott napi többszöri bázisinzulin dózisok kiegészítéseként adott empagliflozin placebokontrollos vizsgálatának hatásossági eredményei a 18. és a 78. héten^a

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

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

¹ a kiindulási értékkel korrigált átlag

*p-érték < 0,0001

** p-érték $\leq 0,025$

Metformin mellé kiegészítő kezelésként adott empagliflozin és linagliptin

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

nagyobb aránya érte el a 7% alatti HbA1c célértéket az 5 mg linagliptin csoporthoz viszonyítva. A HbA1c-szint klinikailag jelentős csökkenése 52 héten keresztül fennmaradt.

Metformin mellé kiegészítésként napi egyszer, illetve napi kétszer alkalmazott empagliflozin

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

Cardiovascularis kimenetel

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

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

Az empagliflozin a placebónál nagyobb mértékben előzte meg a cardiovascularis halálozást, a nem fatális myocardialis infarctus vagy nem fatális stroke képezte elsődleges kombinált végpontot. A kezelés hatására jelentősen csökkent a cardiovascularis halálozás, azonban a nem fatális myocardialis infarctus vagy a nem fatális stroke aránya nem változott szignifikánsan. A cardiovascularis halálozás csökkentése hasonló volt az empagliflozin 10 mg és 25 mg (1. ábra) csoportokban, és ezt az adatot a teljes túlélés javulása is alátámasztotta (9. táblázat). Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az empagliflozin hatása a CV-halálózásra, a nem fatális MI-re vagy a nem fatális stroke-ra, mint elsődleges összetett végpontra nagy mértékben független volt a glykaemiás kontrolltól vagy a veseműködéstől (eGFR), és általánosságban konzisztens volt az egyes eGFR kategóriáknál, 30 ml/perc/1,73 m² eGFR-ig.

A cardiovascularis mortalitás megelőzésében mutatott hatásosságot az empagliflozint DPP-4 inhibitorokkal együttesen alkalmazó betegeknél, illetve fekete bőrű betegek körében nem sikerült meggyőzően igazolni, mert az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban ezek a betegcsoportok alulreprezentáltak voltak.

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

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

CV = cardiovascularis, MI = myocardialis infarctus

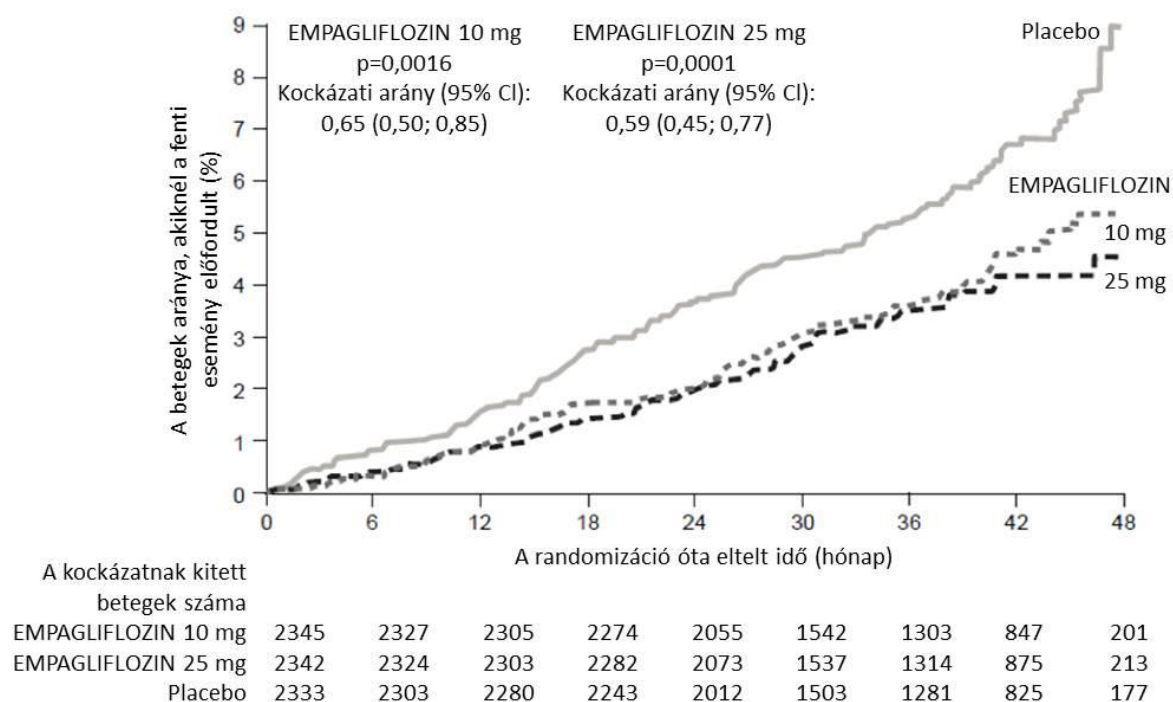
^a Treated set (TS, kezelt betegcsoport), azok a betegek, akik legalább egy dózist kaptak a vizsgálati készítményből

^b Az empagliflozin 10 mg és 25 mg összevont dózisai

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

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

Az empagliflozin egyes adagjai a placebóval szemben



Kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az empagliflozin csökkentette a kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség kockázatát a placebohoz képest (kockázati arány: empagliflozin 2.7 %; placebo 4.1 %; 0,65; 95%-os CI: 0,50; 0,85).

Nephropathia

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az első nephropathiás esemény kialakulásáig eltelt idő esetében a kockázati arány 0,61 volt (95%-os CI: 0,53; 0,70) az empagliflozin (12,7%) vs. placebo (18,8%) vonatkozásában.

Emellett az empagliflozin mellett magasabb arányban (kockázati arány: 1,82; 95%-os CI: 1,40; 2,37) jelentkezett hosszán tartó normo- vagy micro-albuminuria (49,7%) „ mint a placebo mellett (28,8%). az olyan betegeknél, akiknél kiinduláskor is jelent volt a macro-albuminuria

2 órás postprandiális glükózsztint

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

9%-os vagy magasabb kiindulási HbA1c-értékű betegek

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

Testtömeg

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

Vérnyomás

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

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

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

^a A teljes elemzési halmaz

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

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

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

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

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

*p-érték < 0,0001

**p-érték < 0,001

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

Metformin

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

- a diabéteszszel kapcsolatos szövődmények abszolút kockázatának jelentős csökkenése: metformin 29,8 esemény/1000 beteg-év *versus* önmagában alkalmazott diéta 43,3 esemény/1000 beteg-év (p= 0,0023) és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportok 40,1 esemény/1000 beteg-év (p= 0,0034),
- minden diabéteszszel kapcsolatos mortalitás abszolút kockázatának jelentős csökkenése:

- metformin 7,5 esemény/1000 beteg-év, önmagában alkalmazott diéta 12,7 esemény/1000 beteg-év, $p = 0,017$,
- az összmortalitás abszolút kockázatának jelentős csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 beteg-év *versus* önmagában alkalmazott diéta 20,6 esemény/1000 beteg-év ($p = 0,011$), valamint *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportok 18,9 esemény/1000 beteg-év ($p = 0,021$),
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának jelentős csökkenése: metformin 11 esemény/1000 beteg-év, önmagában alkalmazott diéta 18 esemény/1000 beteg-év, ($p = 0,01$).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Synjardy vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől születéstől a betöltött 10. életévig, 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Egy placebokontrollos, 26 hétig tartó vizsgálatban (DINAMO) és az azt követő, legfeljebb 52 hétre kiterjesztett biztonságossági időszakban vizsgálták a napi egyszeri (10 mg-os, szükség szerint 25 mg dózisa emelhető) empagliflozin és a napi egyszeri (5 mg-os) linagliptin hatásosságát és biztonságosságát 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 10 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők esetében.

A diéta és a testmozgás kiegészítéseként alkalmazott háttérterápiák közé tartozott a metformin (51%), a metformin és az inzulin kombinációja (40,1%), az inzulin (3,2%), vagy ezek egyike sem (5,7%).

A HbA1c-szint változásainak korrigált átlaga a 26. héten az empagliflozint ($N = 52$) és a placebót ($N = 53$) összehasonlítva: $-0,84\%$ volt, ami klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns (95%-os CI: $-1,50; -0,19$; $p = 0,0116$). Továbbá az empagliflozin-kezelést a placebóval összehasonlítva az FGP-változás korrigált átlagának klinikailag jelentős értékét eredményezte: $-35,2$ mg/dl (95%-os CI: $-58,6; -11,7$) [$-1,95$ mmol/l ($-3,25; -0,65$)]. Ez $-0,76\%$ (95%-os CI: $-1,45\%; -0,08\%$) volt a HbA1c esetén, és $-38,28$ mg/dl (95%-os CI: $-60,47; -16,10$) az FPG esetén a metformin-alcsoportban ($N = 48$ empagliflozin, $N = 47$ placebo).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Synjardy

Az egészséges önkéntesekkel végzett bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azt mutatták ki, hogy a Synjardy (empagliflozin/metformin-hidroklorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg és 12,5 mg/1000 mg kombinált tabletták biológiai ekvivalensek a külön tabletták formájában adagolt empagliflozin és metformin dózisokkal.

Az empagliflozin/metformin 12,5 mg/1000 mg étkezés utáni állapotban történő alkalmazása esetén az empagliflozin AUC-értéke 9%-kal alacsonyabb, C_{max} értéke 28%-kal alacsonyabb volt az éhgyomorra történő bevételt követő állapotban tapasztalható értékekhez képest. A metformin AUC-értéke 12%-kal, C_{max} értéke 26%-kal alacsonyabb volt az éhgyomorra történő bevételt követő állapotban tapasztalható értékekhez képest. Az étel empagliflozin és metformin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tekintették klinikailag jelentősnek. Mivel azonban a metformin bevétele étkezés közben javasolt, ezért a Synjardy bevétele szintén étkezéskor ajánlott.

Az alábbiakban a Synjardy egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságai szerepelnek.

Empagliflozin

Felszívódás

Az empagliflozin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges önkéntesekkel és 2-es típusú diabetesben szenvedőkkel is. Orális alkalmazás után az empagliflozin gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációja a plazmában a bevétel után 1,5 órás medián t_{max} -idő elteltével mérhető. Ezt követően a plazmakoncentráció bifázisos módon csökken, gyors eloszlási fázisban és viszonylag

lassú terminális fázisban. Az empagliflozin napi egyszeri alkalmazása mellett dinamikus egyensúlyi állapotban a plazma átlagos AUC-értéke naponta egyszer adott 10 mg empagliflozin esetén 1870 nmol×óra/l volt, C_{max} -értéke pedig 259 nmol/l, naponta egyszer adott 25 mg empagliflozin esetén az AUC-érték 4740 nmol×óra/l volt, a C_{max} -érték pedig 687 nmol/l. Az empagliflozin szisztémás expozíciója dózisarányosan növekedett. Az empagliflozin egyetlen dózist követő, illetve dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak, ami lineáris farmakokinetikára utal. Az empagliflozin farmakokinetikájában nem volt klinikailag jelentős különbség az egészséges önkéntesek és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek között.

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

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az empagliflozin látszólagos terminális eliminációs felezési idejét 12,4 órára becsülték, a látszólagos orális clearance 10,6 l/óra volt. Az empagliflozin orális clearance-e esetében az inter-individuális variancia 39,1%, a reziduális variancia pedig 35,8% volt. Napi egyszeri adagolás mellett az empagliflozin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja az ötödik dózis beadásával alakult ki. A féleletidőnek megfelelően a dinamikus egyensúlyi állapotban legfeljebb 22%-os akkumulációt figyeltek meg a plazma AUC-érték alapján. Egészséges önkénteseknél orális [^{14}C]-empagliflozin oldat beadása után a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül 96%-a kiválasztódott a széklettel (41%) vagy a vizelettel (54%). A székletben megjelent, gyógyszerből származó radioaktivitás nagy részét a változatlan formájú gyógyszer tette ki, a vizeletbe kiválasztódott változatlan formájú kiindulási gyógyszer pedig a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül feléért volt felelős.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Testtömegindex (BMI)

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

Nem

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

Rassz

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

Egy I. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban ≥ 10 – < 18 éves, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél tanulmányozták az empagliflozin (5 mg, 10 mg és 25 mg) farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok konzisztensek voltak a felnőtt vizsgálati résztvevőknél megfigyelttel.

Egy III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban 10 és betöltött 18 éves kor közötti, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél tanulmányozták a 10 mg-os (szükség esetén 25 mg-ra emelhető) dózisú empagliflozin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját (a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított változása). A megfigyelt expozíció–válasz-összefüggés általánosságban hasonló volt a felnőttek, valamint a gyermekek és serdülők esetében. Az empagliflozin szájon át történő alkalmazása a felnőtt betegeknél megfigyelt tartományon belüli expozíciót eredményezett.

Az alkalmazást követően 1,5 órával, a steady-state állapotnál megfigyelt mélyponti koncentrációk mértani átlaga és a koncentrációk mértani átlaga 26,6 nmol/l és 308 nmol/l volt a napi egyszeri 10 mg-os empagliflozin esetében, illetve 67,0 nmol/l és 525 nmol/l volt a napi egyszeri 25 mg-os empagliflozin esetében.

Metformin

Felszívódás

A metformin orális adagolását követően a $t_{\max}$ 2,5 óra alatt kialakult. Az 500 mg-os és a 850 mg-os metformin-hidroklorid tabletta abszolút biohasznosulása egészséges egyéneknél körülbelül 50–60%. Orális adagolás esetén a széklettel ürülő, nem felszívódó frakció 20–30% volt. Orális alkalmazás után a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. A metformin felszívódásának farmakokinetikája nemlineáris. A metformin javasolt dózisban és javasolt időpontokban történő szedése esetén a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 24–48 órán belül alakul ki, és általában kevesebb mint 1 mikrogramm/ml. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a metformin maximális plazmaszintje ($C_{\max}$ értéke) nem haladta meg az 5 mikrogramm/ml-t, még maximális dózisok esetén sem.

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

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

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Empagliflozin és metformin

Patkányoknál végzett legfeljebb 13 hetes, empagliflozin és metformin kombinációjával végzett általános toxicitási vizsgálatok során nem mutattak ki egyéb célszervet a két hatóanyag külön-külön

vizsgálata során kimutatottakhoz képest. Néhány válasz fokozott volt a kombinált kezelés során, például a veseműködésre, az elektrolitegyensúlyra és a sav-bázis egyensúlyra gyakorolt hatások. A hypochloroemia volt azonban az egyetlen károsnak tekintett hatás, amely az empagliflozin és a metformin maximális javasolt adagja esetén tapasztalható AUC-értékek 9-szerese, illetve 3-szorosa esetén alakult ki.

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

Empagliflozin

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

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

Az empagliflozin nem genotoxikus.

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

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

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

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

Egy patkányokkal végzett, juvenilis toxicitási vizsgálatban az empagliflozint a 21-től a 90. posztnatális napig adagolták, és csak 100 mg/ttkg/nap adag esetén találtak nem káros, minimális–enyhe mértékű vesetubulus- és vesemedence-dilatációt a fiatal patkányoknál. Ez az adag a 25 mg-os maximális klinikai adag körülbelül 11-szeresének felel meg. Ezek az elváltozások a 13 hetes gyógyszermentes regenerációs időszak végén már nem voltak észlelhetők.

Metformin

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

Tablettamag

kukoricakeményítő
kopovidon (névleges K-érték 28)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
makrogol 400
titán-dioxid (E171)
talkum
sárga vas-oxid (E172)

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

Tablettamag

kukoricakeményítő
kopovidon (névleges K-érték 28)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
makrogol 400

titán-dioxid (E171)
talkum
fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium adagonként perforált buborékcsoomagolás.
Csoomagolási egységei 10 × 1, 14 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1 és 100 × 1 filmtablettát, gyűjtőcsoomagolásai 120 db-os (2 db 60 × 1), 180 db-os (2 db 90 × 1) és 200 db-os (2 db 100 × 1) filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATLIENGEDELY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATLIENGEDELY SZÁMA(I)

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta

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

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmtabletta

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 27.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. április 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Görögország

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Franciaország

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Franciaország

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 × 1 db filmdoboz. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
90 × 1 db filmdoboz. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.
100 × 1 db filmdoboz. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

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

Gyűjtőcsomagolás: 120 (2 db 60 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 180 (2 db 90 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 db 100 × 1) filmtabletta.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta
empagliflozin/metformin HCl

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ „BLUE BOX” NÉLKÜL – 5 mg/1000 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

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

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

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

Gyűjtőcsomagolás: 120 (2 db 60 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 180 (2 db 90 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 db 100 × 1) filmtabletta.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

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

Gyűjtőcsomagolás: 120 (2 db 60 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 180 (2 db 90 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 db 100 × 1) filmtabletta.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1003/028 10 × 1 db filmtabletta
EU/1/15/1003/029 14 × 1 db filmtabletta
EU/1/15/1003/030 30 × 1 db filmtabletta
EU/1/15/1003/031 56 × 1 db filmtabletta
EU/1/15/1003/032 6 × x 1 db filmtabletta
EU/1/15/1003/040 90 × 1 db filmtabletta
EU/1/15/1003/033 100 × 1 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ „BLUE BOX” NÉLKÜL – 12,5 mg/1000 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

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

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg empagliflozint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz filmtablettaként.

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

Gyűjtőcsomagolás: 120 (2 db 60 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 180 (2 db 90 × 1) filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 db 100 × 1) filmtabletta.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Synjardy?

A Synjardy kétféle hatóanyagot tartalmaz, az empagliflozint és a metformint, melyek az „orális antidiabetikum” nevű gyógyszer csoportba tartoznak. Ezek a szájon át szedendő gyógyszerek a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére szolgálnak.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

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

Hogyan fejt ki hatását a Synjardy?

Az empagliflozin a nátrium-glükóz kotranszporter-2- (SGLT2) gátlóknak nevezett gyógyszer csoportba tartozik. A vesékben található SGLT2 fehérje gátlása útján fejt ki hatását. Ez a vércukor vizeletben történő kiürülését okozza. A metformin más mechanizmussal csökkenti a vércukorszintet, főként a máj glükóztermelését gátolja.

A Synjardy csökkenti a vérben lévő cukor mennyiségét. A gyógyszer segíthet megelőzni a szívbetegség kialakulását is.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Synjardy?

- A Synjardy a 2-es típusú cukorbetegség diéta és testmozgás melletti kezelésére szolgál olyan felnőtt betegeknél és 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a cukorbetegség nem kontrollálható önmagában vagy más gyógyszerekkel együtt alkalmazott metforminnal.

- A Synjardy a cukorbetegség kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel is kombinálható, melyek lehetnek szájon át szedendő vagy injekcióban adott gyógyszerek is, mint az inzulin.
- A Synjardy alkalmazható a külön empagliflozin és metformin tablettákkal végzett kezelés helyett is. A túladagolás elkerülése érdekében ezen gyógyszer szedése alatt ne folytassa egyidejűleg empagliflozin és a metformin tabletták szedését.

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

2. Tudnivalók a Synjardy szedése előtt

Ne szedje a Synjardy-t:

- ha allergiás az empagliflozinra, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha nem beállított cukorbetegsége (diabétesze) van, ami járhat például nagyon magas vércukorszinttel (súlyos hiperglikémiával), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, tejsavas acidózissal (laktátacidózissal) (lásd "A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal járó cukorbetegségben szenved. A ketoacidózis során az úgynevezett ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, a gyümölcsös szagú lehelet;
- ha bármikor előfordult Önnél diabéteszes prekóma;
- ha súlyos vesebetegségben szenved. Kezelőorvosa korlátozhatja a napi adagot, vagy egy másik gyógyszer szedésére kérheti Önt (lásd még a „Hogyan kell szedni a Synjardy-t?” című 3. pontot);
- ha súlyos, a tüdőt, a hörgőket vagy a vesét érintő fertőzése van. A súlyos fertőzések veseproblémákat okozhatnak, ami miatt fokozott lehet a laktátacidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt);
- ha szervezete sok folyadékot veszített (kiszáradt), például tartós vagy súlyos hasmenés vagy többszöri hányás miatt. A kiszáradás veseproblémákat okozhat, ami miatt fokozott lehet a laktátacidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt);
- ha akut szívelégtelenség miatt kezelték vagy nemrégiben szívrohamra volt, vagy súlyos keringési zavarai vannak (például „sokk”) vagy nehézlégzésben szenved. Ez a szövetek oxigénellátásának zavarához vezethet, ami fokozhatja a laktátacidózis kockázatát (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt);
- ha májműködési rendellenességei vannak;
- ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt, akár naponta vagy csak időnként (lásd „A Synjardy egyidejű alkalmazása alkohollal” című pontot).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata

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

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

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

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

A tejsavas acidózis tünetei:

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

A tejsavas acidózis olyan sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

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

- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, rendkívüli szomjúságot, gyors és mély légzéseket, zavartságot, szokatlan aluszékonyságot vagy fáradékonyságot, édeskés szagú lehelletet, a szájban jelentkező édes vagy fém íz, illetve a vizelet vagy a verejték szagának megváltozását tapasztalja, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy forduljon be a legközelebbi kórházba, és ne szedje ezt a gyógyszert, amíg kezelőorvosa nem látta el további tanácsokkal. Ezek a cukorbetegség kapcsán előforduló egyik ritka, ám súlyos, néha életet veszélyeztető probléma, a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, amit az úgynevezett „ketontestek” felszaporodása okoz a vizeletében vagy a vérében, ami vizsgálatokkal mutatható ki. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata emelkedhet hosszas koplalás, nagy mértékű alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulinadag hirtelen csökkentése, illetve nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatt megnövekedett inzulinigény esetén.
- ha 1-es típusú cukorbetegségben szenved – ez a típus általában fiatal korban kezdődik, és az inzulintermelés hiánya miatt alakul ki. Ne szedjen Synjard-t, ha 1-es típusú cukorbetegségben szenved.
- ha előfordulhat a kiszáradás kockázata, például:
 - ha Ön hány, hasmenése vagy láza van, illetve ha nem képes enni vagy inni;
 - ha Ön olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizeletermelést [diuretikumok] vagy csökkentik a vérnyomást;
 - ha Ön 75 éves vagy idősebb.

A lehetséges tünetek a 4. pont „kiszáradásra” vonatkozó részében vannak felsorolva.

Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy hagyja abba a Synjardy szedését mindaddig, amíg ezek a tünetek el nem múlnak annak érdekében, hogy ne veszítsen túl sok testfolyadékot. Kérdezze meg kezelőorvosát a kiszáradás megelőzésének lehetőségeiről.

- ha súlyos, lázzal járó vese- vagy húgyúti fertőzésben szenved. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Synjardy szedését, amíg rendbe nem jön.
- ha jódtartalmú kontrasztanyagokkal történő vizsgálatra van szüksége (például röntgen vagy CT illetve más radiológiai vizsgálat). További információ az alábbi „Egyéb gyógyszerek és a Synjardy” című részben található.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szerveken vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nektrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangréna a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangréna azonnali kezelést igényel.

Sebészeti beavatkozások

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

mikor kell újra elkezdenie a Synjardy szedését.

Veseműködés

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

Lábápolás

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

Cukor megjelenése a vizeletben

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

Gyermekek és serdülők

A Synjardy alkalmazható 10 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél 2-es típusú cukorbetegség kezelésére.

Mivel kevés adat áll rendelkezésre, alkalmazása során elővigyázatosság javasolt, ha a 10–12 éves korcsoportnak írják fel.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a 10 év alatti gyermekekre vonatkozóan.

Egyéb gyógyszerek és a Synjardy

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

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

- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (vízhajtók [diuretikumok]), mivel a Synjardy fokozhatja a túl sok folyadékvesztés kockázatát. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Synjardy szedését. A túl sok folyadékvesztés lehetséges tünetei a 4. pontban szerepelnek;
- a vércukorszint csökkentésére szolgáló más gyógyszerek, például inzulin vagy szulfonilurea típusú szerek. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia) megelőzése érdekében csökkenteni fogja ezen egyéb gyógyszerek adagját;
- olyan gyógyszerek, amelyek megváltoztathatják a metformin mennyiségét a vérben (például verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, iszavukonazol, krizotinib, olaparib), különösen, ha Önnek csökkent a veseműködése;
- az asztma kezelésére szolgáló hörgőtágítók (béta-2-agonisták);
- gyulladásos betegségek, például asztma vagy ízületi gyulladás kezelésére szolgáló kortikoszteroidok (szájon át, injekcióban vagy inhalálva);
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib);
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók);
- alkohol tartalmú gyógyszerek (lásd „A Synjardy egyidejű alkalmazása alkohollal” című pont);
- jódtartalmú kontrasztanyag (röntgenvizsgálat során alkalmazott készítmény, lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”);
- ha lítiumot szed, mivel a Synjardy csökkentheti a vérben lévő lítium mennyiségét.

Az alkohol hatása a Synjardy-ra

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

Terhesség és szoptatás

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

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

3. Hogyan kell szedni a Synjardy-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

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

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

A gyógyszer bevétele

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

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

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

Ha az előírtnál több Synjardy-t vett be

Ha az előírtnál több Synjardy tablettát vett be, akkor tejsavas acidózis alakulhat ki Önnél. A tejsavas acidózis tünetei nem specifikusak, többek között előfordulhat hányinger, súlyos hányás, izomgörcsökkel kísért hasfájás, súlyos fáradtsággal járó általános rossz közérzet és nehézlégzés. További tünetek lehetnek a csökkent testhőmérséklet és a lelassult szívverés. **Amennyiben ilyet tapasztal, sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége, mivel a tejsavas acidózis kómához vezethet.**

Azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát (lásd 2. pont). Vigye magával a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Synjardy-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Synjardy alkalmazását

Ne hagyja abba a Synjardy szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélte volna kezelőorvosával, hacsak nem feltételezi azt, hogy diabéteszes ketoacidózisa vagy tejsavas acidózisa van, vagy olyan állapot áll fenn Önnél, amely kiszáradással járhat (lásd 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Ha abbahagyja a Synjardy szedését, vércukorszintje megemelkedhet.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Súlyos allergiás reakció, nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

A súlyos allergiás reakció lehetséges jelei többek között a következők lehetnek:

- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok megduzzadása, ami légzési vagy nyelési nehézséghez vezethet.

Tejsavas acidózis, nagyon ritkán fordul elő (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

A Synjardy egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett tejsavas acidózist (laktátacidózist) okozhat (lásd 2. pont). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Synjardy szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktátacidózis kómához vezethet.

Diabéteszes ketoacidózis, ritkán fordul elő (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

A diabéteszes ketoacidózis tünetei az alábbiak (lásd 2. pont):

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

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

Ha az alábbi mellékhatásokat észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

Ha a Synjardy-t egy másik vércukorszint csökkentő gyógyszerrel, például szulfanilureával vagy

inzulinnal együtt alkalmazza, akkor a túl alacsony vércukorszint kialakulásának kockázata fokozottá válik. Az alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak a következők:

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

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

Húgyúti fertőzés, gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

A húgyúti fertőzés tünetei az alábbiak:

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

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

Kiszáradás, nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

A Synjardy szedése alatt előforduló egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori

- hányinger (émelygés), hányás,
- hasmenés vagy hasfájás,
- étvágytalanság.

Gyakori

- a nemi szervek gombás fertőzése,
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet vagy gyakrabban jelentkező vizelési inger,
- viszketés,
- kiütés vagy bőrpír – ez viszketéssel és kiemelkedő csomókkal, váladékozással vagy hólyagokkal járhat,
- az ízérzés megváltozása,
- szomjúság,
- a vérvizsgálatoknál a vérzsírok (koleszterin) szintjének emelkedését mutathatják,
- székrekedés,
- csökkent vagy alacsony B12-vitamin-szint a vérben (a tünetek közé tartozhat a nagyfokú fáradtság [kimerültség], a fájó és vörös nyelv [glosszitisz], tűszúrásérzés [paresztézia] és a sápadt vagy sárgás bőr). Kezelőorvosa elrendelhet néhány vizsgálatot annak érdekében, hogy kiderítse a tünetek okát, mivel ezek némelyikét cukorbetegség, vagy más, független egészségügyi probléma is okozhatja.

Nem gyakori

- csalánkiütés,
- erőlködés vagy fájdalom vizeletürítéskor,
- a vérvizsgálatok csökkent veseműködést jelezhetnek (kreatinin vagy karbamid),
- a vérvizsgálatok a vörösvértestek mennyiségének (hematokrit) emelkedésével kapcsolatos eltéréseket mutathatnak.

Ritka

- a gát nekrotizáló faszciitisze vagy Fournier-gangréna, amely a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése.

Nagyon ritka

- kóros májfunkciós tesztek, májgyulladás (hepatitisz),
- bőrpír (eritéma),
- vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Synjardy-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Synjardy?

A készítmény hatóanyagai az empagliflozin és a metformin.

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

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

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

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

Egyéb összetevők:

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

Milyen a Synjardy külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Synjardy 5 mg/850 mg filmtabletta sárgásfehér, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta.

Egyik oldalán „S5” jelöléssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „850” jelzéssel ellátva. A tabletta 19,2 mm hosszú és 9,4 mm széles.

A Synjardy 5 mg/1000 mg filmtabletta barnássárga, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta.

Egyik oldalán „S5” jelöléssel és Boehringer Ingelheim emblémával, másik oldalán „1000” jelzéssel

ellátva. A tabletta 21,1 mm hosszú és 9,7 mm széles.

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Görögország

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Franciaország

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Franciaország

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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