

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film  
Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

### Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

### Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

### Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

### Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, ovali, di colore bianco-giallastro, biconvesse, con "S5" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "850" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 19,2 mm, larghezza della compressa: 9,4 mm).

### Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, ovali, di colore giallo-brunastro, biconvesse, con "S5" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "1 000" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 21,1 mm, larghezza della compressa: 9,7 mm).

### Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, ovali, di colore bianco-rosato, biconvesse, con "S12" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "850" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 19,2 mm, larghezza della compressa: 9,4 mm).

### Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, ovali, di colore marrone scuro-viola, biconvesse, con "S12" e il logo Boehringer Ingelheim impressi su un lato e "1 000" impresso sull'altro lato (lunghezza della compressa: 21,1 mm, larghezza della compressa: 9,7 mm).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Synjardy è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- in pazienti non sufficientemente controllati con la massima dose tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete in pazienti non sufficientemente controllati con metformina e questi medicinali
- in pazienti già in trattamento con l'associazione di empagliflozin e metformina in compresse distinte.

Per i risultati degli studi riguardanti le associazioni, gli effetti sul controllo glicemico e gli eventi cardiovascolari e le popolazioni studiate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Adulti con funzionalità renale normale ( $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ )

La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato in base all'attuale regime terapeutico del paziente, all'efficacia e alla tollerabilità, usando la dose giornaliera raccomandata di 10 mg o 25 mg di empagliflozin, senza superare la massima dose giornaliera raccomandata di metformina.

#### Per i pazienti non sufficientemente controllati con metformina (in monoterapia o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete)

Nei pazienti non sufficientemente controllati con metformina, in monoterapia o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, la dose iniziale raccomandata di Synjardy deve prevedere empagliflozin 5 mg due volte al giorno (dose giornaliera pari a 10 mg) e la dose di metformina deve essere simile alla dose che si sta già assumendo. Nei pazienti che tollerano una dose giornaliera totale di empagliflozin di 10 mg e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose giornaliera totale di empagliflozin può essere aumentata a 25 mg.

Quando Synjardy viene usato in associazione con una sulfanilurea e/o con insulina, può essere necessaria una dose inferiore di sulfanilurea e/o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

#### Per i pazienti che passano dalla terapia con compresse separate di empagliflozin e metformina

I pazienti che passano dalla terapia con compresse separate di empagliflozin (dose giornaliera totale pari a 10 mg o 25 mg) e metformina a Synjardy devono ricevere la stessa dose giornaliera di empagliflozin e metformina che stanno assumendo o la dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata (per i dosaggi disponibili vedere paragrafo 2).

#### Dose dimenticata

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda; tuttavia, non si deve assumere una dose doppia alla stessa ora. In tal caso, la dose dimenticata deve essere saltata.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

L'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Per la riduzione del rischio cardiovascolare in aggiunta alla terapia standard, ai pazienti con eGFR inferiore a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> deve essere somministrata una dose da 10 mg di empagliflozin al giorno (vedere la Tabella 1). Poiché l'efficacia ipoglicemizzante di empagliflozin è ridotta nei pazienti con compromissione renale moderata e probabilmente assente nei pazienti con compromissione renale severa, si deve prendere in considerazione l'aggiunta di altri agenti antiperglicemici laddove sia rischiesto un ulteriore controllo glicemico.

Per raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose in base all'eGFR o alla clearance della creatinina (CrCl, *creatinine clearance*), vedere la Tabella 1.

L'eGFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzionalità renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Synjardy, al posto dell'associazione a dose fissa devono essere utilizzati i singoli monocomponenti.

Per le raccomandazioni posologiche nella popolazione pediatrica, vedere sottoparagrafo Popolazione pediatrica di seguito.

Tabella 1. Posologia per i pazienti adulti con compromissione renale<sup>a</sup>

| <b>eGFR<br/>[mL/min/1,73 m<sup>2</sup>]<br/>o CrCl [mL/min]</b> | <b>Metformina</b>                                                                                                                                            | <b>Empagliflozin</b>                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 60                                                            | La massima dose giornaliera è 3 000 mg.<br>Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzionalità renale. | Iniziare con 10 mg.<br>Nei pazienti che tollerano 10 mg e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, la dose può essere aumentata a 25 mg. |
| da 45 a < 60                                                    | La massima dose giornaliera è 2 000 mg.<br>La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.                                                       | Iniziare con 10 mg. <sup>b</sup><br>Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin.                                         |
| da 30 a < 45                                                    | La massima dose giornaliera è 1 000 mg.<br>La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.                                                       | Iniziare con 10 mg. <sup>b</sup><br>Continuare con 10 mg nei pazienti che stanno già assumendo empagliflozin. <sup>b</sup>                            |
| < 30                                                            | Metformina è controindicata.                                                                                                                                 | Empagliflozin non è raccomandato.                                                                                                                     |

<sup>a</sup> Vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2

<sup>b</sup> pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata

### *Compromissione epatica*

Questo medicinale non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Anziani*

A causa del meccanismo d'azione, la riduzione della funzionalità renale riduce l'efficacia glicemica di empagliflozin. Poiché la metformina è escreta dai reni e i pazienti anziani hanno una maggiore probabilità di avere una funzionalità renale ridotta, Synjardy deve essere usato con cautela in tali pazienti. Il monitoraggio della funzionalità renale è necessario per prevenire l'acidosi lattica associata a metformina, in particolare nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Nei pazienti di età pari o

superiore a 75 anni è necessario considerare un aumento del rischio di deplezione di volume (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Popolazione pediatrica*

Il dosaggio deve essere personalizzato in base all'attuale regime terapeutico del paziente, all'efficacia e alla tollerabilità.

Se empagliflozin viene aggiunto in pazienti che già ricevono metformina, la dose di metformina deve rimanere quella già assunta dal paziente. La dose iniziale raccomandata di empagliflozin è 5 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale pari a 10 mg). Nei pazienti che tollerano empagliflozin 5 mg due volte al giorno e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, la dose può essere aumentata a 12,5 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale pari a 25 mg).

Nei pazienti che passano dalla terapia con compresse distinte di empagliflozin e metformina a Synjardy, deve essere mantenuta la stessa dose giornaliera di empagliflozin e metformina assunta in precedenza o la dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata.

La massima dose giornaliera raccomandata di Synjardy è 25 mg di empagliflozin e 2 000 mg di metformina (vedere le informazioni generali riportate sopra, al paragrafo 4.2).

Non ci sono dati disponibili per i bambini con eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e i bambini di età inferiore a 10 anni.

#### Modo di somministrazione

Synjardy deve essere assunto due volte al giorno insieme ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate a metformina. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua. Tutti i pazienti devono continuare il loro regime dietetico con una distribuzione adeguata dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono proseguire la propria dieta a basso contenuto calorico.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica) (vedere paragrafo 4.4).
- Pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Condizioni acute che possano alterare la funzionalità renale, come: disidratazione, infezione severa, shock (vedere paragrafi 4.4. e 4.8).
- Malattia che può causare ipossia tissutale (in particolare malattia acuta o peggioramento di malattia cronica), come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, recente infarto miocardico, shock (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generali

Empagliflozin non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (vedere "Chetoacidosi diabetica" al paragrafo 4.4).

#### Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza in caso di peggioramento acuto della funzionalità renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

L'accumulo di metformina si verifica in caso di peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzionalità renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto ( $< 7,35$ ), aumentati livelli di lattato plasmatico ( $> 5$  mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

#### Pazienti con malattie mitocondriali note o sospette

In pazienti con malattie mitocondriali note, come encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome MELAS, *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) e diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*), metformina non è raccomandata a causa del rischio di esacerbazione dell'acidosi lattica e di complicanze neurologiche che possono determinare un peggioramento della malattia.

In caso di segni e sintomi indicativi di sindrome MELAS o di MIDD dopo l'assunzione di metformina, il trattamento con metformina deve essere interrotto immediatamente e deve essere effettuata una valutazione diagnostica tempestiva.

#### Chetoacidosi diabetica

Sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali e casi fatali, in pazienti trattati con inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT2, *sodium-glucose linked transporter-2*) compreso empagliflozin. In alcuni dei casi segnalati, la presentazione della malattia è stata atipica, associata a un aumento solo moderato dei valori glicemici, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se la DKA sia più probabile con dosi più elevate di empagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di DKA, a prescindere dal livello di glicemia.

Il trattamento con empagliflozin deve essere interrotto immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata DKA.

Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è preferibile rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con empagliflozin può essere ripreso quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con empagliflozin, si devono prendere in considerazione i fattori della storia clinica del paziente che possono predisporlo alla chetoacidosi.

Con empagliflozin sono state osservate chetoacidosi diabetica prolungata e glicosuria prolungata. In seguito all'interruzione del trattamento con empagliflozin, la chetoacidosi diabetica può protrarsi più a lungo di quanto atteso in base all'emivita plasmatica (vedere paragrafo 5.2). Fattori indipendenti da empagliflozin, quali un deficit di insulina, potrebbero avere un ruolo nella chetoacidosi diabetica prolungata.

I pazienti che possono avere un rischio maggiore di DKA comprendono i pazienti con una bassa riserva funzionale delle cellule beta (ad es. i pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) oppure pazienti con storia di pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono state ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di un evento clinico acuto, intervento chirurgico o abuso di sostanze alcoliche. Gli inibitori del SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti.

Non si raccomanda di riprendere il trattamento con gli inibitori del SGLT2 in pazienti con precedente storia di DKA in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante.

Synjardy non deve essere utilizzato in pazienti con diabete di tipo 1. I dati provenienti da un programma di studi clinici su pazienti con diabete di tipo 1 hanno evidenziato un incremento dei casi di DKA con frequenza comune nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg e 25 mg in aggiunta all'insulina rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo.

#### Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto, con conseguente accumulo di metformina e aumento del rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzionalità renale sia stata rivalutata e ritenuta stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

#### Compromissione renale

A causa del meccanismo d'azione, la riduzione della funzionalità renale riduce l'efficacia glicemica di empagliflozin. Empagliflozin/metformina è controindicato in pazienti con eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

#### Monitoraggio della funzionalità renale

Si raccomanda una valutazione della funzionalità renale come descritto di seguito:

- Prima dell'inizio della terapia con empagliflozin/metformina e ad intervalli regolari durante il trattamento, cioè almeno una volta all'anno (vedere paragrafo 4.2).
- Prima dell'inizio della somministrazione concomitante di qualsiasi medicinale che possa avere effetti negativi sulla funzionalità renale.

#### Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono esposti a un rischio maggiore di ipossia e insufficienza renale. Synjardy può essere usato nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile insieme a un monitoraggio regolare della funzionalità cardiaca e renale. Synjardy è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta e instabile a causa del componente metformina (vedere paragrafo 4.3).

#### Interventi chirurgici

Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento

chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e ritenuta stabile.

### Rischio di deplezione di volume

In base al meccanismo d'azione degli inibitori del SGLT2, la diuresi osmotica che accompagna la glicosuria terapeutica può provocare una modesta riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Pertanto è necessario usare cautela nei pazienti per i quali tale diminuzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con malattie cardiovascolari note, i pazienti sottoposti a terapia antipertensiva e con storia di ipotensione o i pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

In caso di condizioni che possono causare perdita di liquidi (ad esempio patologie gastrointestinali) si raccomanda l'attento monitoraggio dello stato volêmico (ad esempio tramite esame obiettivo, rilevamento della pressione arteriosa, analisi di laboratorio tra cui ematocrito) e degli elettroliti nei pazienti che ricevono Synjardy. Si deve prendere in considerazione un'interruzione temporanea del trattamento con Synjardy fino alla correzione della perdita di liquidi.

### Anziani

L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato a diuresi osmotica che può influenzare lo stato di idratazione del paziente. I pazienti di età pari o superiore a 75 anni possono presentare un rischio aumentato di deplezione di volume. Pertanto, è necessario prestare particolare attenzione all'apporto di volume in caso di somministrazione concomitante di medicinali che possono portare a deplezione di volume (ad es. diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*).

### Infezioni delle vie urinarie

Nei pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento.

### Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile trattati con inibitori del SGLT2, incluso empagliflozin. Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, Synjardy deve essere interrotto e deve essere avviato un trattamento immediato (comprendente antibiotici e *debridement* chirurgico).

### Amputazioni a carico degli arti inferiori

È stato osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine condotti con un altro inibitore del SGLT2. Non è noto se ciò costituisca un effetto di classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante consigliare ai pazienti di eseguire regolarmente la cura preventiva del piede.



### Danno epatico

In alcuni studi clinici con empagliflozin sono stati segnalati casi di danno epatico. Non è stata stabilita una relazione di causa-effetto tra empagliflozin e il danno epatico.

### Ematocrito elevato

È stato osservato un aumento dell'ematocrito in associazione al trattamento con empagliflozin (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con aumenti marcati dell'ematocrito devono essere monitorati ed esaminati per individuare eventuali malattie ematologiche sottostanti.

### Malattia renale cronica

Vi è esperienza con empagliflozin per il trattamento del diabete in pazienti con malattia renale cronica ( $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) con o senza albuminuria. I pazienti con albuminuria possono trarre maggiore beneficio dal trattamento con empagliflozin.

### Analisi delle urine

A causa del meccanismo d'azione, i pazienti che assumono Synjardy risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

### Interferenza con il test 1,5-anidroglicolitolo (1,5-AG)

Nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2, si sconsiglia di effettuare il monitoraggio della glicemia utilizzando il test del 1,5-AG, poiché le misurazioni di 1,5-AG per valutare il controllo glicemico non sono affidabili. Si raccomanda di utilizzare metodi alternativi per monitorare la glicemia.

### Vitamina B<sub>12</sub>

Metformina può ridurre i livelli di vitamina B<sub>12</sub>. Il rischio di bassi livelli di vitamina B<sub>12</sub> aumenta con l'aumentare della dose di metformina, della durata del trattamento e/o in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B<sub>12</sub>. In caso di sospetto di carenza di vitamina B<sub>12</sub> (ad esempio in presenza di anemia o neuropatia), i livelli sierici di vitamina B<sub>12</sub> devono essere monitorati. Nei pazienti con fattori di rischio per la carenza di vitamina B<sub>12</sub> potrebbe essere necessario un monitoraggio periodico dei livelli della stessa. La terapia con metformina deve essere proseguita finché tollerata e non controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo adeguato alla carenza di vitamina B<sub>12</sub>, secondo le linee guida cliniche correnti.

### Popolazione pediatrica

Nello studio DINAMO (vedere paragrafo 5.1), il profilo di sicurezza complessivo nei bambini e negli adolescenti è risultato simile al profilo di sicurezza noto osservato nei pazienti adulti e non sono state riscontrate differenze rilevanti tra placebo ed empagliflozin relativamente alle valutazioni di crescita o alla maturazione sessuale dopo 26 settimane di trattamento.

Non sono stati rilevati effetti dovuti a metformina sulla crescita e sulla pubertà nel corso di studi clinici controllati della durata di un anno, ma non sono disponibili dati a lungo termine su questi punti specifici. Pertanto, si raccomanda un attento follow-up degli effetti dovuti a metformina su questi parametri nei bambini trattati con metformina, soprattutto quelli in età prepuberale.

#### *Bambini di età compresa tra 10 e 12 anni*

Negli studi con metformina, solo 15 pazienti di età compresa tra 10 e 12 anni sono stati inclusi negli studi clinici controllati condotti in bambini e adolescenti.

Lo studio DINAMO ha incluso 157 pazienti, il 91% dei quali riceveva terapia di base con metformina, venticinque di questi pazienti avevano un'età compresa tra 10 e 12 anni.

Sebbene l'efficacia e la sicurezza di metformina in questi bambini non presentassero differenze rispetto all'efficacia e alla sicurezza nei bambini e negli adolescenti più grandi, si raccomanda particolare cautela nel prescrivere il medicinale a bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di dosi multiple di empagliflozin e metformina non altera in modo significativo la farmacocinetica di empagliflozin o di metformina in soggetti sani.

Non sono stati effettuati studi d'interazione per Synjardy. Le seguenti informazioni riflettono i dati disponibili sui singoli principi attivi.

##### Empagliflozin

##### Interazioni farmacodinamiche

###### *Diuretici*

Empagliflozin può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa e può aumentare il rischio di disidratazione e di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

###### *Insulina e secretagoghi dell'insulina*

L'insulina e i secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in associazione con empagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Interazioni farmacocinetiche

###### *Effetti di altri medicinali su empagliflozin*

I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfato (UDP) glucuroniltransferasi UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani: trasportatore di anioni organici (OAT) 3, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3, ma non di OAT1 e del trasportatore di cationi organici (OCT) 2. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

La somministrazione concomitante di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'effetto dell'induzione di UGT (ad es. da parte di rifampicina o fenitoina) su empagliflozin non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Synjardy è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico.

Uno studio d'interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/1B3, ha mostrato che la  $C_{max}$  di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/1B3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della  $C_{max}$  di empagliflozin pari al 75% e un aumento dell'AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin.

Studi d'interazione suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

#### *Effetti di empagliflozin su altri medicinali*

Empagliflozin può aumentare l'escrezione renale del litio, con conseguente diminuzione dei livelli ematici del litio. La concentrazione sierica di litio deve essere monitorata con maggiore frequenza dopo l'inizio della terapia con empagliflozin e modifiche della dose. Invitare il paziente a rivolgersi al medico che ha prescritto il litio per il monitoraggio della concentrazione sierica di litio.

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto, sono considerate improbabili eventuali interazioni tra medicinali che coinvolgano le principali isoforme di CYP450 e di UGT con empagliflozin e somministrazione concomitante di substrati di tali enzimi.

Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con principi attivi che sono substrati della P-gp. La somministrazione concomitante di empagliflozin e digossina, un substrato della P-gp, ha determinato un aumento dell'AUC della digossina pari al 6% e un aumento della  $C_{max}$  della digossina pari al 14%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Empagliflozin non inibisce i trasportatori umani di captazione come OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti; pertanto, sono considerate poco probabili eventuali interazioni con i substrati di tali trasportatori di captazione.

Studi d'interazione condotti su volontari sani suggeriscono che empagliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

#### Metformina

##### Uso concomitante non raccomandato

#### *Alcol*

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

#### *Trasportatori di cationi organici (OCT)*

Metformina è un substrato dei trasportatori OCT1 e OCT2. La co-somministrazione di metformina con

- Inibitori di OCT1 (come verapamil) può ridurre l'efficacia di metformina.
- Induttori di OCT1 (come rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può ridurre l'eliminazione renale di metformina, portando così a un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- Inibitori sia di OCT1 sia di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si consiglia pertanto cautela, specialmente nei pazienti con compromissione renale, quando questi medicinali vengono co-somministrati con metformina, perché la concentrazione plasmatica di metformina potrebbe aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina in quanto gli inibitori/induttori di OCT possono alterare l'efficacia di metformina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Agenti di contrasto iodati*

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzionalità renale sia stata rivalutata e ritenuta stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzionalità renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzionalità renale.

I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), i beta-2-agonisti e i diuretici possiedono un'attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e il monitoraggio del glucosio ematico deve essere effettuato con maggiore frequenza, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose del medicinale anti-iperglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con un altro medicinale e al momento della sua interruzione.

### *Insulina e secretagoghi dell'insulina*

L'insulina e i secretagoghi dell'insulina, come le sulfaniluree, possono aumentare il rischio di ipoglicemia. Pertanto, può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in associazione con metformina (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Synjardy o di empagliflozin in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali mostrano che empagliflozin attraversa la placenta nelle ultime settimane di gestazione in quantità molto limitata, ma non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulle prime fasi di sviluppo embrionale. Tuttavia, gli studi su animali hanno mostrato effetti avversi sullo sviluppo postnatale. Dati limitati suggeriscono che l'uso di metformina in donne in gravidanza non è associato a un rischio aumentato di malformazioni congenite. Gli studi condotti sugli animali con empagliflozin associato a metformina o con metformina in monoterapia hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosi elevate di sola metformina (vedere paragrafo 5.3).

Quando la paziente pianifica una gravidanza, e durante la gravidanza, si raccomanda di non trattare il diabete con questo medicinale, ma di utilizzare l'insulina per mantenere i livelli di glucosio nel sangue più vicini possibile alla norma, per ridurre il rischio di malformazioni del feto associate a livelli anomali di glucosio nel sangue.

### Allattamento

Metformina è escreta nel latte materno. Non è stato mostrato alcun effetto su neonati/lattanti allattati da donne trattate. Non sono disponibili dati sull'escrezione di empagliflozin nel latte materno. I dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di empagliflozin e metformina nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Questo medicinale non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

## Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di Synjardy o di empagliflozin sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali con empagliflozin e metformina non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Synjardy altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a prendere precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, in particolare quando Synjardy è usato in associazione con una sulfanilurea e/o con insulina.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici sono state ipoglicemia in associazione con insulina e/o sulfanilurea e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito). Non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive negli studi clinici con empagliflozin in aggiunta a metformina rispetto agli effetti indesiderati dei singoli componenti.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) o molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>            | <b>Molto comune</b>                                                      | <b>Comune</b>                                                                                                                                                                 | <b>Non comune</b>                                                                                                               | <b>Raro</b>                                                           | <b>Molto raro</b>                                                                 |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i>                       |                                                                          | Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali <sup>1, 2</sup><br>Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) <sup>1, 2</sup> |                                                                                                                                 | Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) <sup>a</sup> |                                                                                   |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>     | Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) <sup>1</sup> | Sete <sup>2</sup><br>Riduzione/carenza di vitamina B12 <sup>3,a</sup>                                                                                                         |                                                                                                                                 | Chetoacidosi diabetica <sup>a</sup>                                   | Acidosi lattica <sup>3</sup>                                                      |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>                   |                                                                          | Disturbo del gusto <sup>3</sup>                                                                                                                                               |                                                                                                                                 |                                                                       |                                                                                   |
| <i>Patologie vascolari</i>                             |                                                                          |                                                                                                                                                                               | Deplezione di volume <sup>1, 2, d</sup>                                                                                         |                                                                       |                                                                                   |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>                     | Sintomi gastrointestinali <sup>3, 4</sup>                                | Stipsi                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                 |                                                                       |                                                                                   |
| <i>Patologie epatobiliari</i>                          |                                                                          |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                 |                                                                       | Anomalie delle prove di funzionalità epatica <sup>3</sup><br>Epatite <sup>3</sup> |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> |                                                                          | Prurito (generalizzato) <sup>2,3</sup><br>Eruzione cutanea                                                                                                                    | Orticaria<br>Angioedema                                                                                                         |                                                                       | Eritema <sup>3</sup>                                                              |
| <i>Patologie renali e urinarie</i>                     |                                                                          | Minzione aumentata <sup>1, 2</sup>                                                                                                                                            | Disuria <sup>2</sup>                                                                                                            |                                                                       | Nefrite tubulo-interstiziale                                                      |
| <i>Esami diagnostici</i>                               |                                                                          | Lipidi sierici aumentati <sup>2,b</sup>                                                                                                                                       | Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita <sup>1</sup><br>Ematocrito aumentato <sup>2, c</sup> |                                                                       |                                                                                   |

<sup>1</sup> Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

- <sup>2</sup> Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia
- <sup>3</sup> Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia
- <sup>4</sup> Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito si verificano frequentemente all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.
- <sup>a</sup> Vedere paragrafo 4.4
- <sup>b</sup> Gli aumenti percentuali medi dai valori basali rispettivamente per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispetto al placebo sono risultati essere per il colesterolo totale del 5,0% e del 5,2% rispetto al 3,7%; per il colesterolo HDL del 4,6% e del 2,7% rispetto a -0,5%; per il colesterolo LDL del 9,1% e del 8,7% rispetto al 7,8%; per i trigliceridi del 5,4% e del 10,8% rispetto al 12,1%.
- <sup>c</sup> Le variazioni medie dell'ematocrito dai valori basali sono risultate essere rispettivamente del 3,6% e del 4,0% per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispetto allo 0% per il placebo. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, i valori dell'ematocrito sono tornati verso i valori basali dopo un periodo di follow-up di 30 giorni successivo alla sospensione del trattamento.
- <sup>d</sup> I dati aggregati degli studi su empagliflozin condotti in pazienti con insufficienza cardiaca (la metà dei quali era affetta da diabete mellito di tipo 2) hanno mostrato una frequenza di deplezione di volume più alta ("molto comune": 11,4% per empagliflozin rispetto a 9,7% per il placebo)

## Descrizione di specifiche reazioni avverse

### *Ipoglicemia*

La frequenza dell'ipoglicemia dipendeva dalla terapia di base nei rispettivi studi ed è risultata simile per empagliflozin e placebo in aggiunta a metformina, in aggiunta a linagliptin e metformina, per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali e in aggiunta alla terapia standard. Una frequenza maggiore è stata rilevata con la somministrazione di empagliflozin in aggiunta a metformina e a sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5% e placebo: 8,4%), o in aggiunta a metformina e insulina (empagliflozin 10 mg: 31,3%, empagliflozin 25 mg: 36,2% e placebo: 34,7%).

#### *Ipoglicemia grave (eventi che richiedono assistenza)*

La frequenza complessiva dei pazienti che hanno riportato eventi ipoglicemici gravi è risultata bassa (< 1%) e simile per empagliflozin e placebo in aggiunta a metformina e per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali e in aggiunta alla terapia standard. Gli eventi ipoglicemici gravi si sono verificati rispettivamente nello 0,5%, nello 0% e nello 0,5% dei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg e placebo in aggiunta a metformina e insulina. Nessun paziente ha avuto eventi ipoglicemici gravi nell'associazione con metformina e una sulfanilurea e in aggiunta a linagliptin e metformina.

### *Infezioni delle vie urinarie*

La frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come eventi avversi è risultata maggiore nei pazienti trattati con metformina che ricevevano empagliflozin 10 mg (8,8%) rispetto a empagliflozin 25 mg (6,6%) o placebo (7,8%). In modo simile al placebo, le infezioni delle vie urinarie osservate con empagliflozin sono state segnalate più frequentemente nei pazienti con storia di infezioni delle vie urinarie croniche o ricorrenti. L'intensità (lieve, moderata, severa) delle infezioni delle vie urinarie è risultata simile rispetto al placebo. Gli eventi di infezione delle vie urinarie sono stati segnalati più frequentemente per empagliflozin 10 mg rispetto al placebo nei pazienti di sesso femminile, ma non per empagliflozin 25 mg. Le frequenze delle infezioni delle vie urinarie erano basse per i pazienti di sesso maschile e risultavano bilanciate fra i gruppi di trattamento.

### *Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali*

La moniliasi della vagina, la vulvovaginite, la balanite ed altre infezioni genitali sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con metformina che ricevevano empagliflozin 10 mg (4,0%) ed empagliflozin 25 mg (3,9%) rispetto al placebo (1,3%) e sono state segnalate più frequentemente per empagliflozin rispetto al placebo nelle pazienti di sesso femminile. La differenza nella frequenza è

risultata meno evidente nei pazienti di sesso maschile. Le infezioni del tratto genitale sono state di intensità lieve e moderata; non sono state segnalate infezioni di intensità severa.

Sono stati segnalati casi di fimosi/fimosi acquisita concomitanti con infezioni genitali e, in alcuni casi, è stata necessaria la circoncisione.

#### Minzione aumentata

Come atteso dal meccanismo d'azione, la minzione aumentata (come determinato dalla ricerca dei Termini Preferiti (PT) pollachiuria, poliuria e nicturia) è stata osservata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con metformina che ricevevano empagliflozin 10 mg (3,0%) ed empagliflozin 25 mg (2,9%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,4%) in aggiunta alla terapia con metformina. Nella maggior parte dei casi, la minzione aumentata è stata di intensità lieve o moderata. La frequenza segnalata della nicturia è stata paragonabile per placebo ed empagliflozin (< 1%).

#### Deplezione di volume

La frequenza complessiva della deplezione di volume (come determinato dalla ricerca dei Termini Preferiti pressione arteriosa ridotta (ambulatoriale), pressione arteriosa sistolica diminuita, disidratazione, ipotensione, ipovolemia, ipotensione ortostatica e sincope) nei pazienti trattati con metformina che ricevevano empagliflozin è risultata bassa: 0,6% per empagliflozin 10 mg, 0,3% per empagliflozin 25 mg e 0,1% per il placebo. L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato a diuresi osmotica, che può influenzare lo stato di idratazione dei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni. Nei pazienti di età  $\geq 75$  anni sono stati segnalati eventi di deplezione di volume in un singolo paziente trattato con empagliflozin 25 mg in aggiunta alla terapia con metformina.

#### Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

La frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e velocità di filtrazione glomerulare diminuita è risultata simile per empagliflozin e placebo in aggiunta a metformina (creatinina ematica aumentata: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; velocità di filtrazione glomerulare diminuita: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,2%).

Gli aumenti iniziali della creatinina e le diminuzioni iniziali delle velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti trattati con empagliflozin in aggiunta alla terapia con metformina sono risultati generalmente di natura transitoria durante il trattamento continuo oppure reversibili dopo l'interruzione del trattamento con questo medicinale.

Allo stesso modo, nello studio EMPA-REG OUTCOME, i pazienti trattati con empagliflozin hanno manifestato una riduzione iniziale dell'eGFR (media: 3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). In seguito, l'eGFR è rimasta invariata durante il trattamento. L'eGFR media è tornata al valore basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che in queste variazioni della funzionalità renale possano essere coinvolti cambiamenti emodinamici acuti.

#### Popolazione pediatrica

Nello studio DINAMO sono stati trattati 157 bambini di età pari o superiore a 10 anni con diabete di tipo 2; 52 pazienti hanno ricevuto empagliflozin, 52 linagliptin e 53 placebo (vedere paragrafo 5.1). Durante la fase controllata con placebo, la reazione avversa al farmaco più comune è stata l'ipoglicemia (empagliflozin 10 mg e 25 mg, dati aggregati: 23,1%, placebo: 9,4%). Nessuno di questi eventi è stato severo o ha richiesto assistenza.

Complessivamente, il profilo di sicurezza nei bambini è risultato simile al profilo di sicurezza osservato negli adulti con diabete mellito di tipo 2.



## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

#### Empagliflozin

In studi clinici controllati, dosi singole fino a 800 mg di empagliflozin (equivalenti a 32 volte la massima dose giornaliera raccomandata) somministrate a volontari sani e dosi giornaliere multiple fino a 100 mg di empagliflozin (equivalenti a 4 volte la massima dose giornaliera raccomandata) somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 non hanno mostrato alcuna tossicità. Empagliflozin ha aumentato l'escrezione urinaria di glucosio determinando un aumento del volume urinario. L'aumento osservato del volume urinario non è risultato dose-dipendente e non è clinicamente significativo. Non c'è esperienza con dosi superiori a 800 mg nell'uomo.

#### Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Un sovradosaggio elevato di metformina o i rischi concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Trattamento

In caso di sovradosaggio è necessario avviare un trattamento adeguato allo stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi. La rimozione di empagliflozin per emodialisi non è stata studiata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD20

#### Meccanismo d'azione

Synjardy combina due medicinali anti-iperglicemizzanti con meccanismi di azione complementari per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2: empagliflozin, un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2), e metformina cloridrato, che appartiene alla classe delle biguanidi.

#### Empagliflozin

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente ( $IC_{50}$  di 1,3 nmol), competitivo e selettivo del SGLT2. Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5 000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è abbondantemente espresso a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella

circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio.

Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla GFR. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento dell'escrezione di glucosio nell'urina. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio, portando a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria di glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di somministrazione di 24 ore. L'aumentata escrezione urinaria del glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa con empagliflozin 25 mg. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2.

Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzionalità delle cellule beta e dal pathway dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA- $\beta$  (HOMA- $\beta$  *Homeostasis Model Assessment*). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da lieve diuresi che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin possono contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

### Metformina

Metformina è una biguanide con effetti anti-iperglicemizzanti in grado di ridurre il livello di glucosio plasmatico sia basale sia post-prandiale. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

Metformina può agire secondo 3 meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,
- nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica e l'utilizzo del glucosio,
- ritardando l'assorbimento intestinale di glucosio.

Metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. Metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT) conosciuti finora.

Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o a lungo termine: metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i livelli di trigliceridi.

### Efficacia e sicurezza clinica

Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare sono entrambi parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

L'efficacia glicemica e gli esiti cardiovascolari sono stati valutati su un totale di 10 366 pazienti con diabete di tipo 2 trattati in 9 studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo o con controllo attivo della durata di almeno 24 settimane; di questi, 2 950 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 10 mg e 3 701 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 25 mg in aggiunta alla terapia con metformina.

Di questi, 266 o 264 pazienti sono stati trattati rispettivamente con empagliflozin 10 mg o 25 mg in aggiunta a metformina più insulina.

Il trattamento con empagliflozin in associazione con metformina con o senza altri medicinali antidiabetici (pioglitazone, sulfanilurea, inibitori della DPP-4 e insulina) ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), nel glucosio plasmatico a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*), nel peso corporeo e nella pressione arteriosa sistolica e diastolica. La somministrazione di empagliflozin 25 mg ha consentito a una maggiore percentuale di pazienti di raggiungere l'obiettivo dell'HbA<sub>1c</sub> inferiore al 7% e una percentuale minore di pazienti ha dovuto ricorrere a terapia ipoglicemizzante di emergenza rispetto a empagliflozin 10 mg e al placebo. Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, sono state osservate riduzioni numericamente inferiori di HbA<sub>1c</sub> con il trattamento con empagliflozin. Un livello basale di HbA<sub>1c</sub> più elevato è risultato associato a una maggiore riduzione della HbA<sub>1c</sub>. Inoltre, empagliflozin in aggiunta alla terapia standard ha ridotto la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata.

#### *Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone*

Empagliflozin in aggiunta a metformina, metformina e sulfanilurea o pioglitazone e metformina ha determinato riduzioni statisticamente significative ( $p < 0,0001$ ) dell'HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 3). Inoltre, ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Nell'estensione in doppio cieco e controllata verso placebo di questi studi, le riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub>, del peso corporeo e della pressione arteriosa sono state sostenute fino alla settimana 76.

Tabella 3. Risultati di efficacia di studi di 24 settimane con empagliflozin controllati verso placebo

| <b>In aggiunta alla terapia con metformina<sup>a</sup></b>                                                               |                |                       |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                                                          | <b>Placebo</b> | <b>Empagliflozin</b>  |                       |
|                                                                                                                          |                | <b>10 mg</b>          | <b>25 mg</b>          |
| N                                                                                                                        | 207            | 217                   | 213                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                                              |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 7,90           | 7,94                  | 7,86                  |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,13          | -0,70                 | -0,77                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                   |                | -0,57* (-0,72; -0,42) | -0,64* (-0,79; -0,48) |
| N                                                                                                                        | 184            | 199                   | 191                   |
| <b>Pazienti (%) con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>2</sup></b> | 12,5           | 37,7                  | 38,7                  |
| N                                                                                                                        | 207            | 217                   | 213                   |
| <b>Peso corporeo (kg)</b>                                                                                                |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 79,73          | 81,59                 | 82,21                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,45          | -2,08                 | -2,46                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                   |                | -1,63* (-2,17; -1,08) | -2,01* (-2,56; -1,46) |
| N                                                                                                                        | 207            | 217                   | 213                   |
| <b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>                                                                  |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 128,6          | 129,6                 | 130,0                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,4           | -4,5                  | -5,2                  |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)                                                                     |                | -4,1* (-6,2; -2,1)    | -4,8* (-6,9; -2,7)    |
| <b>In aggiunta alla terapia con metformina e con sulfanilurea<sup>a</sup></b>                                            |                |                       |                       |
|                                                                                                                          | <b>Placebo</b> | <b>Empagliflozin</b>  |                       |
|                                                                                                                          |                | <b>10 mg</b>          | <b>25 mg</b>          |
| N                                                                                                                        | 225            | 225                   | 216                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                                              |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 8,15           | 8,07                  | 8,10                  |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,17          | -0,82                 | -0,77                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                   |                | -0,64* (-0,79; -0,49) | -0,59* (-0,74; -0,44) |
| N                                                                                                                        | 216            | 209                   | 202                   |
| <b>Pazienti (%) con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>2</sup></b> | 9,3            | 26,3                  | 32,2                  |
| N                                                                                                                        | 225            | 225                   | 216                   |
| <b>Peso corporeo (kg)</b>                                                                                                |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 76,23          | 77,08                 | 77,50                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,39          | -2,16                 | -2,39                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                   |                | -1,76* (-2,25; -1,28) | -1,99* (-2,48; -1,50) |
| N                                                                                                                        | 225            | 225                   | 216                   |

| <b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)<sup>2</sup></b>                                                                  |                |                       |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Valore basale (media)                                                                                                    | 128,8          | 128,7                 | 129,3                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -1,4           | -4,1                  | -3,5                  |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)                                                                     |                | -2,7 (-4,6; -0,8)     | -2,1 (-4,0; -0,2)     |
| <b>In aggiunta alla terapia con pioglitazone + metformina<sup>b</sup></b>                                                |                |                       |                       |
|                                                                                                                          | <b>Placebo</b> | <b>Empagliflozin</b>  |                       |
|                                                                                                                          |                | <b>10 mg</b>          | <b>25 mg</b>          |
| N                                                                                                                        | 124            | 125                   | 127                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                                              |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 8,15           | 8,07                  | 8,10                  |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,11          | -0,55                 | -0,70                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                   |                | -0,45* (-0,69; -0,21) | -0,60* (-0,83; -0,36) |
| N                                                                                                                        | 118            | 116                   | 123                   |
| <b>Pazienti (%) con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>2</sup></b> | 8,5            | 22,4                  | 28,5                  |
| N                                                                                                                        | 124            | 125                   | 127                   |
| <b>Peso corporeo (kg)</b>                                                                                                |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 79,45          | 79,44                 | 80,98                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | 0,40           | -1,74                 | -1,59                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                   |                | -2,14* (-2,93; -1,35) | -2,00* (-2,78; -1,21) |
| N                                                                                                                        | 124            | 125                   | 127                   |
| <b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)<sup>2, 3</sup></b>                                                               |                |                       |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 125,5          | 126,3                 | 126,3                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | 0,8            | -3,5                  | -3,3                  |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)                                                                     |                | -4,2** (-6,94; -1,53) | -4,1** (-6,76; -1,37) |

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione portata a termine (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>b</sup> Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confirmatoria sequenziale

<sup>3</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

\* p-value < 0,0001

\*\* p-value < 0,01

### *Empagliflozin in associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale*

Uno studio con disegno fattoriale della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in pazienti naïve al medicinale. Il trattamento con empagliflozin in associazione con metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1 000 mg; 12,5 mg e 500 mg e 12,5 mg e 1 000 mg somministrati due volte al giorno) ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA<sub>1c</sub> (Tabella 4) e ha portato a riduzioni superiori nel glucosio plasmatico a digiuno (rispetto ai singoli componenti) e nel peso corporeo (rispetto alla metformina).

Tabella 4. Risultati di efficacia a 24 settimane che confrontano empagliflozin in associazione con metformina rispetto ai singoli componenti<sup>a</sup>

|                                                   | Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>  |                                   |           | Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>  |                                   |           | Metformina <sup>c</sup> |              |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------------|--------------|
|                                                   | + met<br>1 000 mg<br><sub>c</sub> | + met<br>2 000 mg<br><sub>c</sub> | No<br>met | + met<br>1 000 mg<br><sub>c</sub> | + met<br>2 000 mg<br><sub>c</sub> | No<br>met | 1 000 m<br>g            | 2 000 m<br>g |
| N                                                 | 161                               | 167                               | 169       | 165                               | 169                               | 163       | 167                     | 162          |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                       |                                   |                                   |           |                                   |                                   |           |                         |              |
| Valore basale (media)                             | 8,68                              | 8,65                              | 8,62      | 8,84                              | 8,66                              | 8,86      | 8,69                    | 8,55         |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup> | -1,98                             | -2,07                             | -1,35     | -1,93                             | -2,08                             | -1,36     | -1,18                   | -1,75        |
| Confronto vs empa (IC 95%) <sup>1</sup>           | -0,63*<br>(-0,86, -0,40)          | -0,72*<br>(-0,96, -0,49)          |           | -0,57*<br>(-0,81, -0,34)          | -0,72*<br>(-0,95, -0,48)          |           |                         |              |
| Confronto vs met (IC 95%) <sup>1</sup>            | -0,79*<br>(-1,03, -0,56)          | -0,33*<br>(-0,56, -0,09)          |           | -0,75*<br>(-0,98, -0,51)          | -0,33*<br>(-0,56, -0,10)          |           |                         |              |

Met = metformina; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio basato sui casi osservati (OC)

<sup>b</sup> Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

<sup>c</sup> Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

\*  $p \leq 0,0062$  per HbA<sub>1c</sub>

#### Empagliflozin in pazienti non adeguatamente controllati con metformina e linagliptin

In pazienti non adeguatamente controllati con metformina e linagliptin 5 mg, il trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg ha determinato riduzioni statisticamente significative ( $p < 0,0001$ ) dell'HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 5). Inoltre, ha portato a riduzioni clinicamente significative del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo.

Tabella 5. Risultati di efficacia di uno studio controllato verso placebo della durata di 24 settimane in pazienti non adeguatamente controllati con metformina e linagliptin 5 mg

| <b>In aggiunta a metformina e linagliptin 5 mg</b>                                                                       |                            |                                  |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                          | <b>Placebo<sup>5</sup></b> | <b>Empagliflozin<sup>6</sup></b> |                       |
|                                                                                                                          |                            | <b>10 mg</b>                     | <b>25 mg</b>          |
| N                                                                                                                        | 106                        | 109                              | 110                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)<sup>3</sup></b>                                                                                  |                            |                                  |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 7,96                       | 7,97                             | 7,97                  |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | 0,14                       | -0,65                            | -0,56                 |
| Differenza rispetto al placebo (IC 95%)                                                                                  |                            | -0,79* (-1,02; -0,55)            | -0,70* (-0,93; -0,46) |
| N                                                                                                                        | 100                        | 100                              | 107                   |
| <b>Pazienti (%) con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>2</sup></b> | 17,0                       | 37,0                             | 32,7                  |
| N                                                                                                                        | 106                        | 109                              | 110                   |
| <b>Peso corporeo (kg)<sup>3</sup></b>                                                                                    |                            |                                  |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 82,3                       | 88,4                             | 84,4                  |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,3                       | -3,1                             | -2,5                  |
| Differenza rispetto al placebo (IC 95%)                                                                                  |                            | -2,8* (-3,5; -2,1)               | -2,2* (-2,9; -1,5)    |
| N                                                                                                                        | 106                        | 109                              | 110                   |
| <b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)<sup>4</sup></b>                                                                  |                            |                                  |                       |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 130,1                      | 130,4                            | 131,0                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -1,7                       | -3,0                             | -4,3                  |
| Differenza rispetto al placebo (IC 95%)                                                                                  |                            | -1,3 (-4,2; 1,7)                 | -2,6 (-5,5; 0,4)      |

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup> Non valutato per la significatività statistica; non parte della procedura di analisi sequenziale per gli endpoint secondari

<sup>3</sup> Il modello basato sulle misure ripetute con modelli misti (MMRM, *mixed model repeated measures*) sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio basato sui casi osservati (OC) comprendeva HbA<sub>1c</sub> basale, eGFR (MDRD) basale, regione geografica, visita, trattamento e interazione trattamento per visita. Per quanto riguarda il peso, è stato incluso il peso al basale.

<sup>4</sup> Il modello MMRM comprendeva pressione arteriosa sistolica basale e HbA<sub>1c</sub> basale come covariata/e lineare/i ed eGFR basale, regione geografica, trattamento, visita e interazione visita per trattamento come effetti fissi.

<sup>5</sup> I pazienti randomizzati al gruppo placebo hanno ricevuto placebo più linagliptin 5 mg con metformina come terapia di base

<sup>6</sup> I pazienti randomizzati al gruppo empagliflozin 10 mg o 25 mg hanno ricevuto empagliflozin 10 mg o 25 mg e linagliptin 5 mg con metformina come terapia di base

\* p-value < 0,0001

In un sottogruppo pre-specificato di pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale pari o superiore a 8,5%, la riduzione dal valore basale di HbA<sub>1c</sub> è stata -1,3% con empagliflozin 10 mg o 25 mg a 24 settimane (p < 0,0001) rispetto al placebo.

#### Dati a 24 mesi su empagliflozin come terapia aggiuntiva alla terapia con metformina rispetto a glimepiride

In uno studio di confronto dell'efficacia e della sicurezza di empagliflozin 25 mg rispetto a glimepiride (fino a 4 mg al giorno) condotto su pazienti con controllo glicemico inadeguato che assumevano solo metformina, il trattamento giornaliero con empagliflozin ha determinato una maggiore riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (Tabella 6) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio

plasmatico a digiuno rispetto a glimepiride. Il trattamento giornaliero con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica e degli eventi ipoglicemici rispetto a glimepiride (2,5% per empagliflozin, 24,2% per glimepiride,  $p < 0,0001$ ).

Tabella 6. Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glimepiride come terapia aggiuntiva alla metformina<sup>a</sup>

|                                                                                                                          | <b>Empagliflozin 25 mg</b> | <b>Glimepiride<sup>b</sup></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| N                                                                                                                        | 765                        | 780                            |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                                              |                            |                                |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 7,92                       | 7,92                           |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -0,66                      | -0,55                          |
| Differenza rispetto a glimepiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                | -0,11* (-0,20; -0,01)      |                                |
| N                                                                                                                        | 690                        | 715                            |
| <b>Pazienti (%) con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>2</sup></b> | 33,6                       | 30,9                           |
| N                                                                                                                        | 765                        | 780                            |
| <b>Peso corporeo (kg)</b>                                                                                                |                            |                                |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 82,52                      | 83,03                          |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -3,12                      | 1,34                           |
| Differenza rispetto a glimepiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                | -4,46** (-4,87; -4,05)     |                                |
| N                                                                                                                        | 765                        | 780                            |
| <b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)<sup>3</sup></b>                                                                  |                            |                                |
| Valore basale (media)                                                                                                    | 133,4                      | 133,5                          |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                        | -3,1                       | 2,5                            |
| Differenza rispetto a glimepiride <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                | -5,6** (-7,0; -4,2)        |                                |

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando il metodo dell'ultima osservazione portata a termine (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>b</sup> Fino a 4 mg di glimepiride

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confirmatoria sequenziale

<sup>3</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

\* p-value < 0,0001 per la non inferiorità e p-value = 0,0153 per la superiorità

\*\* p-value < 0,0001

### Aggiunta alla terapia con insulina

#### *Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina*

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina e metformina concomitante, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Durante le 18 settimane iniziali e le 12 settimane finali dello studio, la dose di insulina è stata mantenuta stabile, mentre tra le settimane 19 e 40 il dosaggio è stato regolato per raggiungere un livello di glucosio pre-prandiale < 5,5 mmol/L (< 100 mg/dL) e un livello di glucosio post-prandiale < 7,8 mmol/L (< 140 mg/dL).

Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo (Tabella 7).

Alla settimana 52, il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub>, un risparmio di insulina rispetto al placebo e una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi.



Tabella 7. Risultati di efficacia a 18 settimane e a 52 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina e metformina

|                                                                                                                                               | Placebo | empagliflozin            |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                               |         | 10 mg                    | 25 mg                    |
| N                                                                                                                                             | 135     | 128                      | 137                      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%) alla settimana 18<sup>a</sup></b>                                                                                     |         |                          |                          |
| Valore basale (media)                                                                                                                         | 8,29    | 8,42                     | 8,29                     |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                                             | -0,58   | -0,99                    | -1,03                    |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                                        |         | -0,41* (-0,61; -0,21)    | -0,45* (-0,65; -0,25)    |
| N                                                                                                                                             | 86      | 84                       | 87                       |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%) alla settimana 52<sup>b</sup></b>                                                                                     |         |                          |                          |
| Valore basale (media)                                                                                                                         | 8,26    | 8,43                     | 8,38                     |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                                             | -0,86   | -1,23                    | -1,31                    |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                                        |         | -0,37** (-0,67; -0,08)   | -0,45* (-0,74; -0,16)    |
| N                                                                                                                                             | 84      | 84                       | 87                       |
| <b>Pazienti (%) con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% alla settimana 52<sup>b, 2</sup></b> | 27,4    | 41,7                     | 48,3                     |
| N                                                                                                                                             | 86      | 83                       | 86                       |
| <b>Dose di insulina (UI/giorno) alla settimana 52<sup>b, 3</sup></b>                                                                          |         |                          |                          |
| Valore basale (media)                                                                                                                         | 91,01   | 91,77                    | 90,22                    |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                                             | 12,84   | 0,22                     | -2,25                    |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                                        |         | -12,61** (-21,43; -3,80) | -15,09** (-23,79; -6,40) |
| N                                                                                                                                             | 86      | 84                       | 87                       |
| <b>Peso corporeo (kg) alla settimana 52<sup>b</sup></b>                                                                                       |         |                          |                          |
| Valore basale (media)                                                                                                                         | 97,78   | 98,86                    | 94,93                    |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>                                                                                             | 0,42    | -2,47                    | -1,94                    |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)                                                                                        |         | -2,89* (-4,29; -1,49)    | -2,37* (-3,75; -0,98)    |

<sup>a</sup> Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (FAS, LOCF)

<sup>b</sup> Analisi per sottogruppi di pazienti con terapia di base aggiuntiva con metformina (PPS-Completers, LOCF)

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>2</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confirmatoria sequenziale

<sup>3</sup> Settimane 19-40: regime treat-to-target per l'aggiustamento della dose di insulina per raggiungere i livelli target di glucosio predefiniti (pre-prandiale < 5,5 mmol/L [ $< 100$  mg/dL], post-prandiale < 7,8 mmol/L [ $< 140$  mg/dL])

\* p-value  $\leq 0,0005$

\*\* p-value < 0,005

#### *Empagliflozin in aggiunta a insulina basale*

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale e metformina come terapia concomitante sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata

regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno < 110 mg/dL nelle 60 settimane successive.

Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA<sub>1c</sub>. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con empagliflozin e con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% ha raggiunto l'obiettivo di HbA<sub>1c</sub> < 7% rispetto al placebo (Tabella 8).

Alla settimana 78 erano mantenuti la diminuzione dell'HbA<sub>1c</sub> e l'effetto sul risparmio di insulina di empagliflozin rispetto al placebo. Inoltre, empagliflozin ha determinato una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, del peso corporeo e della pressione arteriosa.

Tabella 8. Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale e metformina<sup>a</sup>

|                                                            | <b>Placebo</b> | <b>Empagliflozin<br/>10 mg</b> | <b>Empagliflozin<br/>25 mg</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| N                                                          | 96             | 107                            | 99                             |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%) alla settimana 18</b>              |                |                                |                                |
| Valore basale (media)                                      | 8,02           | 8,21                           | 8,35                           |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>          | -0,09          | -0,62                          | -0,72                          |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup><br>(IC 97,5%)  |                | -0,54* (-0,77; -0,30)          | -0,63* (-0,88; -0,39)          |
| N                                                          | 89             | 105                            | 94                             |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%) alla settimana 78</b>              |                |                                |                                |
| Valore basale (media)                                      | 8,03           | 8,24                           | 8,29                           |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>          | -0,08          | -0,42                          | -0,71                          |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup><br>(IC 97,5%)  |                | -0,34** (-0,64; -0,05)         | -0,63* (-0,93; -0,33)          |
| N                                                          | 89             | 105                            | 94                             |
| <b>Insulina basale: dose alla settimana 78 (UI/giorno)</b> |                |                                |                                |
| Valore basale (media)                                      | 49,61          | 47,25                          | 49,37                          |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>          | 4,14           | -2,07                          | -0,28                          |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup><br>(IC 97,5%)  |                | -6,21** (-11,81; -0,61)        | -4,42 (-10,18; 1,34)           |

<sup>a</sup> Analisi per sottogruppi della popolazione FAS (*Full Analysis Set*) di pazienti che ricevono terapia di base aggiuntiva con metformina e che hanno completato lo studio, determinata utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>1</sup> Media aggiustata per il valore basale

\* p-value < 0,0001

\*\* p-value ≤ 0,025

### Empagliflozin e linagliptin in terapia aggiuntiva a metformina

In uno studio in doppio cieco su pazienti con controllo glicemico inadeguato, il trattamento per 24 settimane con dosi di empagliflozin più linagliptin in aggiunta alla terapia con metformina ha determinato una riduzione statisticamente significativa (p < 0,0001) dell'HbA<sub>1c</sub> (variazione dal valore basale di -1,08% per empagliflozin 10 mg più linagliptin 5 mg, 1,19% per empagliflozin 25 mg più linagliptin 5 mg, -0,70% per linagliptin 5 mg). Rispetto a linagliptin 5 mg, entrambi i dosaggi di empagliflozin più linagliptin 5 mg hanno determinato una riduzione statisticamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione arteriosa. Entrambi i dosaggi hanno determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, espressa come variazione di kg e percentuale. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con empagliflozin più linagliptin e con livello basale di HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% ha raggiunto l'obiettivo di HbA<sub>1c</sub> < 7% rispetto a linagliptin 5 mg. Le riduzioni clinicamente significative dell'HbA<sub>1c</sub> sono state sostenute per 52 settimane.

### Empagliflozin due volte al giorno o una volta al giorno in aggiunta a terapia con metformina

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin due volte al giorno rispetto a una volta al giorno (dose giornaliera 10 mg e 25 mg) come terapia aggiuntiva in pazienti con controllo glicemico insufficiente con metformina in monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 16 settimane. Dopo 16 settimane, tutti i trattamenti con empagliflozin hanno determinato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> dal valore basale (media totale 7,8%) rispetto al placebo. Empagliflozin due volte al giorno più terapia di base con metformina ha determinato riduzioni paragonabili dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto ai regimi di dosaggio una volta al giorno, con una differenza fra i trattamenti nelle riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> dal valore basale a 16 settimane di -0,02% (IC 95% -0,16; 0,13) per empagliflozin 5 mg due volte al giorno rispetto a 10 mg una volta al giorno, e -0,11% (IC 95% -0,26; 0,03) per empagliflozin 12,5 mg due volte al giorno rispetto a 25 mg una volta al giorno.

### Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi aggregate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7 020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA<sub>1c</sub> media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo glicemico è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto, l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA<sub>1c</sub> pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg.

Empagliflozin è risultato superiore nel prevenire l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative nell'infarto miocardico non fatale o nell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata comparabile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza globale (Tabella 9). L'effetto di empagliflozin sull'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale è risultato largamente indipendente dal controllo glicemico o dalla funzionalità renale (eGFR) e generalmente coerente nelle diverse categorie di eGFR fino a un valore di eGFR di 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nello studio EMPA-REG-OUTCOME.

L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

Tabella 9. Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità<sup>a</sup>

|                                                                                  | Placebo    | Empagliflozin <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|
| N                                                                                | 2 333      | 4 687                      |
| <b>Tempo al primo evento di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale N (%)</b> | 282 (12,1) | 490 (10,5)                 |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95,02%)*                                    |            | 0,86 (0,74; 0,99)          |
| p-value per la superiorità                                                       |            | 0,0382                     |
| <b>Morte CV N (%)</b>                                                            | 137 (5,9)  | 172 (3,7)                  |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)                                        |            | 0,62 (0,49; 0,77)          |
| p-value                                                                          |            | < 0,0001                   |
| <b>IM non fatale N (%)</b>                                                       | 121 (5,2)  | 213 (4,5)                  |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)                                        |            | 0,87 (0,70; 1,09)          |
| p-value                                                                          |            | 0,2189                     |
| <b>Ictus non fatale N (%)</b>                                                    | 60 (2,6)   | 150 (3,2)                  |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)                                        |            | 1,24 (0,92; 1,67)          |
| p-value                                                                          |            | 0,1638                     |
| <b>Mortalità per tutte le cause N (%)</b>                                        | 194 (8,3)  | 269 (5,7)                  |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)                                        |            | 0,68 (0,57; 0,82)          |
| p-value                                                                          |            | < 0,0001                   |
| <b>Mortalità non CV N (%)</b>                                                    | 57 (2,4)   | 97 (2,1)                   |
| Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)                                        |            | 0,84 (0,60; 1,16)          |

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

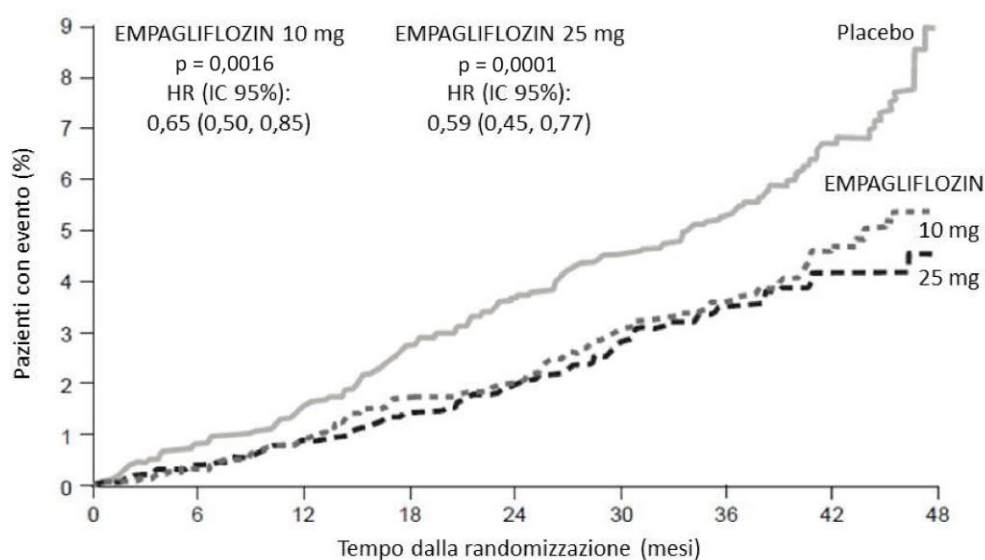
<sup>a</sup> Set di pazienti trattati (TS, *treated set*), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>b</sup> Dosi aggregate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

\* Poiché i dati dello studio sono stati inclusi in un'analisi preliminare (*interim analysis*), è stato applicato un intervallo di confidenza bilaterale al 95,02%, che corrisponde a un p-value inferiore allo 0,0498 per significatività.

Figura 1. Tempo all'evento di morte cardiovascolare nello studio EMPA-REG OUTCOME

#### Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



|                     |       |       |       |       |       |       |       |     |     |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| N. a rischio        |       |       |       |       |       |       |       |     |     |
| EMPAGLIFLOZIN 10 mg | 2 345 | 2 327 | 2 305 | 2 274 | 2 055 | 1 542 | 1 303 | 847 | 201 |
| EMPAGLIFLOZIN 25 mg | 2 342 | 2 324 | 2 303 | 2 282 | 2 073 | 1 537 | 1 314 | 875 | 213 |
| Placebo             | 2 333 | 2 303 | 2 280 | 2 243 | 2 012 | 1 503 | 1 281 | 825 | 177 |

#### Insufficienza cardiaca che richiede l'ospedalizzazione

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; HR 0,65, IC 95% 0,50; 0,85).

#### Nefropatia

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'HR per il tempo al primo evento di nefropatia è stato di 0,61 (IC 95% 0,53; 0,70) per empagliflozin (12,7%) rispetto al placebo (18,8%).

Inoltre, con empagliflozin si sono presentati più casi (HR 1,82, IC 95% 1,40; 2,37) di normo- o microalbuminuria prolungata (49,7%) nei pazienti con macroalbuminuria al basale rispetto al placebo (28,8%).

#### Glucosio post-prandiale a 2 ore

Il trattamento con empagliflozin in aggiunta a metformina o a metformina e sulfanilurea ha determinato un miglioramento clinicamente significativo del glucosio post-prandiale a 2 ore (test di tolleranza al pasto) a 24 settimane (in aggiunta a metformina: placebo +5,9 mg/dL, empagliflozin 10 mg -46,0 mg/dL, empagliflozin 25 mg -44,6 mg/dL; in aggiunta a metformina e sulfanilurea: placebo -2,3 mg/dL, empagliflozin 10 mg -35,7 mg/dL, empagliflozin 25 mg -36,6 mg/dL).

#### Pazienti con livello basale di $HbA_{1c} \geq 9\%$

In un'analisi pre-specificata condotta su pazienti con livello basale di  $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ , il trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg in aggiunta a metformina ha determinato riduzioni statisticamente significative dell' $HbA_{1c}$  a 24 settimane (variazione della media aggiustata rispetto al basale: -1,49% con empagliflozin 25 mg, -1,40% con empagliflozin 10 mg e -0,44% con il placebo).

#### Peso corporeo

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin (il 68% di tutti i pazienti era in terapia di base con metformina) ha determinato una riduzione del peso corporeo rispetto al placebo alla settimana 24 (-2,04 kg per empagliflozin 10 mg, -2,26 kg per empagliflozin 25 mg e -0,24 kg per placebo); tale riduzione si è mantenuta fino alla settimana 52 (-1,96 kg per empagliflozin 10 mg, -2,25 kg per empagliflozin 25 mg e -0,16 kg per placebo).

#### Pressione arteriosa

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin è stata valutata in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 12 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 e ipertensione in trattamento con diversi tipi di antidiabetici e fino a 2 terapie antipertensive. Il trattamento con empagliflozin una volta al giorno ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell' $HbA_{1c}$  e della pressione sistolica e diastolica media nelle 24 ore determinata dal monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Tabella 10). Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e della pressione arteriosa diastolica (PAD) da seduto.

Tabella 10. Risultati di efficacia a 12 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e pressione arteriosa non controllata<sup>a</sup>

|                                                                   | Placebo | empagliflozin          |                       |
|-------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|-----------------------|
|                                                                   |         | 10 mg                  | 25 mg                 |
| N                                                                 | 271     | 276                    | 276                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%) alla settimana 12<sup>1</sup></b>         |         |                        |                       |
| Valore basale (media)                                             | 7,90    | 7,87                   | 7,92                  |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>2</sup>                 | 0,03    | -0,59                  | -0,62                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%) <sup>2</sup> |         | -0,62* (-0,72; -0,52)  | -0,65* (-0,75; -0,55) |
| <b>PAS nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>             |         |                        |                       |
| Valore basale (media)                                             | 131,72  | 131,34                 | 131,18                |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>4</sup>                 | 0,48    | -2,95                  | -3,68                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>4</sup> (IC 95%)              |         | -3,44* (-4,78; -2,09)  | -4,16* (-5,50; -2,83) |
| <b>PAD nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>             |         |                        |                       |
| Valore basale (media)                                             | 75,16   | 75,13                  | 74,64                 |
| Variazione rispetto al valore basale <sup>5</sup>                 | 0,32    | -1,04                  | -1,40                 |
| Differenza rispetto al placebo <sup>5</sup> (IC 95%)              |         | -1,36** (-2,15; -0,56) | -1,72* (-2,51; -0,93) |

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*)

<sup>1</sup> *Last Observation Carried Forward* (LOCF), valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censurati (*censored*)

<sup>2</sup> Media aggiustata per valore basale di HbA<sub>1c</sub>, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

<sup>3</sup> *Last Observation Carried Forward* (LOCF), valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza o alla modifica della terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

<sup>4</sup> Media aggiustata per valore basale di pressione arteriosa sistolica (PAS), valore basale di HbA<sub>1c</sub>, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

<sup>5</sup> Media aggiustata per valore basale di pressione arteriosa diastolica (PAD), valore basale di HbA<sub>1c</sub>, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

\* p-value < 0,0001

\*\* p-value < 0,001

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin (il 68% di tutti i pazienti era in terapia di base con metformina) ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) e della pressione arteriosa diastolica (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) rispetto al placebo (-0,5 mmHg) alla settimana 24; tali riduzioni si sono mantenute fino alla settimana 52.

### Metformina

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati per i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo l'insuccesso della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina, 29,8 eventi/1 000 anni paziente, rispetto alla sola dieta, 43,3 eventi/1 000 anni paziente (p = 0,0023), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica, 40,1 eventi/1 000 anni paziente (p = 0,0034),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1 000 anni paziente, sola dieta 12,7 eventi/1 000 anni paziente, (p = 0,017).

- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1 000 anni paziente, rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1 000 anni paziente, ( $p = 0,011$ ) e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/anni paziente ( $p = 0,021$ ),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1 000 anni paziente, sola dieta 18 eventi/1 000 anni paziente, ( $p = 0,01$ ).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Synjardy in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 10 anni di età per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'efficacia e la sicurezza clinica di empagliflozin (10 mg, con possibile aumento della dose a 25 mg) e linagliptin (5 mg) una volta al giorno sono state studiate in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2 nel corso di uno studio controllato verso placebo (DINAMO) della durata di 26 settimane, con un periodo di estensione di sicurezza fino a 52 settimane. Le terapie di base, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, includevano metformina (51%), un'associazione di metformina e insulina (40,1%), insulina (3,2%) oppure nessuna (5,7%). La variazione media aggiustata di HbA1c alla settimana 26 tra empagliflozin ( $N = 52$ ) e placebo ( $N = 53$ ), pari a -0,84%, è risultata clinicamente e statisticamente significativa (IC 95%: -1,50; -0,19;  $p = 0,0116$ ). Inoltre, il trattamento con empagliflozin ha determinato una variazione media aggiustata clinicamente significativa della FPG rispetto al placebo, pari a -1,95 mmol/L (IC 95%: -3,25; -0,65) (-35,2 mg/dL [IC 95%: -58,6; -11,7]). Nel sottogruppo trattato con metformina ( $N = 48$  empagliflozin,  $N = 47$  placebo), tale riduzione è stata pari a -0,76% (IC 95%: -1,45%; -0,08%) per HbA1c e a -2,12 mmol/L (IC 95%: -3,36; -0,89) (-38,28 mg/dL [IC 95%: -60,47; -16,10]) per la FPG.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Synjardy

I risultati degli studi di bioequivalenza nei soggetti sani hanno dimostrato che le compresse di Synjardy (associazione empagliflozin/metformina cloridrato) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg e 12,5 mg/1 000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle corrispondenti dosi di empagliflozin e metformina come compresse distinte.

La somministrazione di empagliflozin/metformina 12,5 mg/1 000 mg a stomaco pieno ha determinato una diminuzione del 9% dell'AUC e una diminuzione del 28% della  $C_{max}$  per empagliflozin, rispetto alla condizione di digiuno. Per la metformina, l'AUC era diminuita del 12% e la  $C_{max}$  era diminuita del 26% rispetto alle condizioni di digiuno. L'effetto del cibo osservato su empagliflozin e metformina non è considerato clinicamente rilevante. Tuttavia, poiché si raccomanda l'assunzione di metformina con i pasti, si propone l'assunzione di Synjardy con il cibo.

I seguenti paragrafi descrivono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Synjardy.

### Empagliflozin

#### Assorbimento

La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte con un  $t_{max}$  mediano di 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. In seguito, le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la  $C_{max}$  erano di 1 870 nmol.h/L e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4 740 nmol.h/L e 687 nmol/L con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una

farmacocinetica lineare in funzione del tempo. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin tra volontari sani e pazienti con diabete di tipo 2.

La farmacocinetica di empagliflozin 5 mg due volte al giorno e di empagliflozin 10 mg una volta al giorno sono state confrontate in soggetti sani. L'esposizione complessiva ( $AUC_{ss}$ ) a empagliflozin in un periodo di 24 ore con empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno era simile a empagliflozin 10 mg somministrato una volta al giorno. Come previsto, empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno rispetto a empagliflozin 10 mg una volta al giorno ha determinato una  $C_{max}$  inferiore e concentrazioni plasmatiche minime ( $C_{min}$ ) più elevate.

La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di calorie e di grassi ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l' $AUC$  è diminuita di circa il 16% e la  $C_{max}$  è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto, empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo. Sono stati ottenuti risultati simili quando le compresse di Synjardy (associazione empagliflozin/metformina) sono state somministrate con pasti ad elevato contenuto di calorie e di grassi.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è stato stimato a circa 73,8 L in base all'analisi di farmacocinetica sulla popolazione. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [ $^{14}C$ ]-empagliflozin a volontari sani, la diffusione nei globuli rossi era di circa il 37% e il legame con le proteine plasmatiche era dell'86%.

### Biotrasformazione

Non sono stati rilevati metaboliti primari di empagliflozin nel plasma umano, intesi come almeno il 10% del materiale totale correlato al medicinale; i metaboliti più abbondanti sono tre coniugati glucuronidici (2-, 3- e 6-O glucuronide). Gli studi *in vitro* mostrano che la via metabolica primaria di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte di uridina 5'-difosfato glucuroniltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

### Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stata stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente era di 10,6 L/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin erano del 39,1% e del 35,8%, rispettivamente. Con la monosomministrazione giornaliera, le concentrazioni plasmatiche di empagliflozin allo stato stazionario sono state raggiunte entro la quinta dose. Allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% relativamente all' $AUC$  plasmatica, in modo coerente con l'emivita. In seguito alla somministrazione di una soluzione orale di [ $^{14}C$ ]-empagliflozin a volontari sani, circa il 96% della radioattività correlata al medicinale è stata eliminata nelle feci (41%) o nelle urine (54%). La maggior parte della radioattività correlata al medicinale rilevata nelle feci era quella rappresentata dal medicinale non modificato e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine era quella del medicinale non modificato.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (clearance della creatinina < 30 - < 90 mL/min) e nei pazienti con insufficienza renale o con nefropatia allo stadio terminale (ESRD, *end stage renal disease*), l' $AUC$  di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESRD rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati più alti di circa il 20% nei soggetti con compromissione renale



lieve e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance orale apparente di empagliflozin diminuiva con la diminuzione della clearance della creatinina, comportando un aumento dell'esposizione al medicinale.

#### *Compromissione epatica*

Nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa in base alla classificazione Child-Pugh, l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 23%, il 47% e il 75%, mentre la  $C_{max}$  è aumentata rispettivamente di circa il 4%, il 23% e il 48%, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

#### *Indice di massa corporea*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin. In questa analisi, l'AUC stimata era inferiore rispettivamente del 5,82%, del 10,4% e del 17,3% nei soggetti con BMI (*body mass index*, indice di massa corporea) di 30, 35 e 45 kg/m<sup>2</sup>, rispetto ai soggetti con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Sesso*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, il sesso non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin.

#### *Etnia*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC stimata è risultata superiore del 13,5% nei soggetti asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup> rispetto ai soggetti non asiatici con indice di massa corporea di 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Anziani*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di empagliflozin.

#### *Popolazione pediatrica*

Uno studio pediatrico di fase 1 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di empagliflozin (5 mg, 10 mg e 25 mg) in bambini e adolescenti da  $\geq 10$  a  $< 18$  anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

Uno studio pediatrico di fase 3 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica (variazione dell'HbA1c rispetto al basale) di empagliflozin 10 mg con possibile aumento della dose a 25 mg in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2. Il rapporto esposizione-risposta osservato è stato nel complesso comparabile negli adulti, nei bambini e negli adolescenti. La somministrazione orale di empagliflozin ha determinato un'esposizione nell'intervallo osservato nei pazienti adulti.

La media geometrica delle concentrazioni minime e la media geometrica delle concentrazioni osservate 1,5 ore post-somministrazione allo stato stazionario erano di 26,6 nmol/L e 308 nmol/L per empagliflozin 10 mg una volta al giorno e 67,0 nmol/L e 525 nmol/L per empagliflozin 25 mg una volta al giorno.

#### Metformina

##### Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il  $T_{max}$  è raggiunto in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato di 500 mg o 850 mg è di circa il 50-60% nei soggetti sani. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita rilevata nelle feci era del 20-30%. Dopo la somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e agli schemi di dosaggio raccomandati per metformina, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e sono

generalmente inferiori ad 1 microgrammo/mL. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ( $C_{max}$ ) non hanno superato i 5 microgrammi/mL, anche alle dosi massime.

Il cibo riduce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. In seguito a somministrazione di una dose di 850 mg di metformina cloridrato, la concentrazione plasmatica di picco è risultata inferiore del 40%, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo alla concentrazione plasmatica di picco si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di tali riduzioni non è nota.

#### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume di distribuzione ( $V_d$ ) medio variava tra 63 e 276 L.

#### Biotrasformazione

La metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

#### Eliminazione

La clearance renale della metformina è  $> 400$  mL/min, indicando che la metformina è eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzionalità renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina, pertanto l'emivita di eliminazione è prolungata, con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dose multipla: dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) e l'esposizione sistemica ( $AUC_{0-t}$ ) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Empagliflozin e metformina

Studi generali di tossicità sui ratti fino a 13 settimane eseguiti con l'associazione empagliflozin e metformina non hanno rivelato organi bersaglio aggiuntivi rispetto a quelli identificati con empagliflozin o metformina in monoterapia. Alcune risposte risultavano aumentate dal trattamento in associazione, ad esempio gli effetti sulla fisiologia renale, sull'equilibrio elettrolitico e sullo stato acido/base. Tuttavia, solo l'ipocloremia è stata considerata come reazione avversa ad esposizioni circa 9 e 3 volte l'AUC clinica alla massima dose raccomandata di empagliflozin e metformina, rispettivamente.

Uno studio sullo sviluppo embrionofetale nei ratti in gravidanza non ha indicato un effetto teratogeno attribuito alla co-somministrazione di empagliflozin e metformina ad esposizioni circa 14 volte l'AUC clinica di empagliflozin associato alla dose più elevata e 4 volte l'AUC clinica di metformina associata alla dose di 2 000 mg.

## Empagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità, fertilità e prime fasi dello sviluppo embrionale.

In studi di tossicità a lungo termine condotti su roditori e cani, segni di tossicità sono stati osservati ad esposizioni uguali o superiori a 10 volte la dose clinica di empagliflozin. Gran parte della tossicità è risultata coerente con i meccanismi di farmacologia secondaria relativi alla perdita di glucosio nelle urine e agli squilibri elettrolitici, compresi la diminuzione del peso e del grasso corporeo, l'aumento dell'assunzione di cibo, la diarrea, la disidratazione, la diminuzione del glucosio sierico e l'aumento di altri parametri sierici che riflettono un aumento del metabolismo proteico e della gluconeogenesi, variazioni urinarie come poliuria e glicosuria e variazioni microscopiche come la mineralizzazione a livello dei reni e di alcuni tessuti molli e vascolari. L'evidenza a livello microscopico degli effetti sul rene osservati in alcune specie comprendeva dilatazione tubulare e mineralizzazione pelvica e tubulare con un'esposizione superiore circa 4 volte l'AUC clinica di empagliflozin associata alla dose di 25 mg.

Empagliflozin non è genotossico.

In uno studio di 2 anni sulla carcinogenicità, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'esposizione clinica massima in termini di AUC a empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile.

Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1 000 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1 000 mg/kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 11 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo d'azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo.

Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embriofetali nel coniglio.

In studi di tossicità pre- e postnatale nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara.

In uno studio di tossicità su ratti in fase giovanile, quando empagliflozin è stato somministrato a partire dal giorno 21 postnatale fino al giorno 90 postnatale è stata osservata una dilatazione da minima a lieve, non avversa, dei tubuli e delle pelvi renali, nei ratti giovani solo alla dose di 100 mg/kg/giorno, equivalente all'incirca a 11 volte la dose clinica massima di 25 mg. Questi risultati erano assenti dopo un periodo di convalescenza senza farmaco della durata di 13 settimane.

## Metformina

I dati preclinici per metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o tossicità della riproduzione. A dosaggi di 500 mg/kg/giorno somministrati a ratti Wistar Hannover, associati a metformina pari a 7 volte la massima dose raccomandata per l'uomo, è stata osservata teratogenicità di metformina, in particolare un aumento del numero di malformazioni scheletriche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film e Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Amido di mais  
Copovidone (valore K nominale: 28)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

##### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)

#### Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film e Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Amido di mais  
Copovidone (valore K nominale: 28)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

##### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Ferro ossido nero (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni da  $10 \times 1$ ,  $14 \times 1$ ,  $30 \times 1$ ,  $56 \times 1$ ,  $60 \times 1$ ,  $90 \times 1$  e  $100 \times 1$  compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da  $60 \times 1$ ), 180 (2 confezioni da  $90 \times 1$ ) e 200 (2 confezioni da  $100 \times 1$ ) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

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

Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

EU/1/15/1003/019

EU/1/15/1003/020

EU/1/15/1003/021

EU/1/15/1003/022

EU/1/15/1003/023

EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024

EU/1/15/1003/025

EU/1/15/1003/026

EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1003/028

EU/1/15/1003/029

EU/1/15/1003/030

EU/1/15/1003/031

EU/1/15/1003/032

EU/1/15/1003/040

EU/1/15/1003/033

EU/1/15/1003/034

EU/1/15/1003/035

EU/1/15/1003/036

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

Data del rinnovo più recente: 01 aprile 2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Patheon France  
40 boulevard de Champaret  
Bourgoin Jallieu, 38300  
Francia

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2



dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 × 1 compresse rivestite con film  
14 × 1 compresse rivestite con film  
30 × 1 compresse rivestite con film  
56 × 1 compresse rivestite con film  
60 × 1 compresse rivestite con film  
90 × 1 compresse rivestite con film  
100 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>BLISTER (perforati)</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|----------------------------------------|

Synjardy 5 mg/850 mg compresse  
empagliflozin/metformina HCl

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Boehringer Ingelheim

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE  
(COMPRESA LA BLUE BOX) 5 mg/850 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/007 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/008 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/009 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONI MULTIPLE – SCATOLA INTERMEDIA SENZA BLUE BOX – 5 mg/850 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

90 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

100 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/007 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/008 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/009 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 × 1 compresse rivestite con film  
14 × 1 compresse rivestite con film  
30 × 1 compresse rivestite con film  
56 × 1 compresse rivestite con film  
60 × 1 compresse rivestite con film  
90 × 1 compresse rivestite con film  
100 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/010 1 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/011 14 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/012 30 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/013 56 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/014 60 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/038 90 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/015 100 × 1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>BLISTER (perforati)</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|----------------------------------------|

Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse  
empagliflozin/metformina HCl

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Boehringer Ingelheim

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE  
(COMPRESA LA BLUE BOX) 5 mg/1 000 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/016 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/017 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/018 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONI MULTIPLE – SCATOLA INTERMEDIA SENZA BLUE BOX – 5 mg/1 000 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

90 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

100 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/016 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/017 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/018 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 × 1 compresse rivestite con film  
14 × 1 compresse rivestite con film  
30 × 1 compresse rivestite con film  
56 × 1 compresse rivestite con film  
60 × 1 compresse rivestite con film  
90 × 1 compresse rivestite con film  
100 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/019 10 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/020 14 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/021 30 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/022 56 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/023 60 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/039 90 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/024 100 × 1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER (perforati)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse  
empagliflozin/metformina HCl

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE  
(COMPRESA LA BLUE BOX) 12,5 mg/850 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/025 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/026 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/027 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONI MULTIPLE – SCATOLA INTERMEDIA SENZA BLUE BOX –  
12,5 mg/850 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

90 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

100 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/025 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/026 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/027 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 × 1 compresse rivestite con film  
14 × 1 compresse rivestite con film  
30 × 1 compresse rivestite con film  
56 × 1 compresse rivestite con film  
60 × 1 compresse rivestite con film  
90 × 1 compresse rivestite con film  
100 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/028 10 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/029 14 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/030 30 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/031 56 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/032 60 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/040 90 × 1 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/033 100 × 1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>BLISTER (perforati)</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|----------------------------------------|

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse  
empagliflozin/metformina HCl

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Boehringer Ingelheim

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE  
(COMPRESA LA BLUE BOX) 12,5 mg/1 000 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film.  
Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/034 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/035 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/036 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONI MULTIPLE – SCATOLA INTERMEDIA SENZA BLUE BOX –  
12,5 mg/1 000 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film  
empagliflozin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 12,5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

90 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

100 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1003/034 120 (2 confezioni da 60 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/035 180 (2 confezioni da 90 × 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/036 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film**  
**Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film**  
**Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film**  
**Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film**  
empagliflozin/metformina cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Synjardy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Synjardy
3. Come prendere Synjardy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Synjardy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Cos'è Synjardy e a cosa serve**

#### **Cos'è Synjardy**

Synjardy contiene due principi attivi, empagliflozin e metformina, che appartengono a un gruppo di medicinali chiamati "antidiabetici orali". Si tratta di medicinali assunti per bocca per trattare il diabete di tipo 2.

#### **Che cos'è il diabete di tipo 2?**

Il diabete di tipo 2 è una malattia che deriva dai geni e dallo stile di vita. Se ha il diabete di tipo 2, il suo pancreas non produce abbastanza insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue e l'organismo non riesce ad usare con efficacia la sua insulina. Ciò comporta livelli alti di glucosio nel sangue, che possono causare problemi di salute come malattie al cuore o ai reni, cecità e problemi di circolazione negli arti.

#### **Come agisce Synjardy**

Empagliflozin fa parte di un gruppo di medicinali chiamati inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Agisce bloccando la proteina SGLT2 nei reni, causandol'eliminazione dello zucchero presentenel sangue (glucosio) attraverso l'urina. Metformina agisce in modo diverso per ridurre il livello di zucchero nel sangue, principalmente bloccando la produzione di glucosio nel fegato.

In questo modo Synjardy riduce la quantità di zucchero nel sangue. Questo medicinale può anche aiutare a prevenire le malattie cardiache.

#### **A cosa serve Synjardy**

- Synjardy viene usato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per trattare il diabete di tipo 2 nei pazienti adulti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni quando il diabete non può essere controllato con metformina da sola oppure metformina associata ad altri medicinali antidiabetici.

- Synjardy può essere associato ad altri medicinali per il trattamento del diabete. Questi possono essere dei medicinali assunti per bocca oppure tramite iniezione come l'insulina.
- Inoltre, Synjardy può essere usato in alternativa ad empagliflozin e metformina presi come compresse distinte. Per evitare un sovradosaggio, non continui a prendere le compresse distinte di empagliflozin e metformina se assume Synjardy.

È importante che lei continui la sua dieta e il programma di esercizio fisico consigliati dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

## **2. Cosa deve sapere prima di prendere Synjardy**

### **Non prenda Synjardy**

- se è allergico a empagliflozin, a metformina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha il diabete non controllato associato, ad esempio, a iperglicemia grave (livelli molto alti di glucosio nel sangue), nausea, vomito, diarrea, rapida perdita di peso, acidosi lattica (vedere di seguito "Rischio di acidosi lattica") o chetoacidosi. La chetoacidosi è una condizione nella quale sostanze chiamate "corpi chetonici" si accumulano nel sangue e possono portare al precoma diabetico. I sintomi comprendono dolore allo stomaco, respirazione accelerata e profonda, sonnolenza o alito dall'odore insolitamente fruttato.
- se ha avuto precoma diabetico.
- se ha gravi problemi ai reni. Il medico potrà limitare la sua dose giornaliera o chiederle di prendere un medicinale diverso (vedere anche paragrafo 3, "Come prendere Synjardy").
- se ha un'infezione grave come un'infezione a carico dei polmoni o del sistema bronchiale o dei reni. Le infezioni gravi possono provocare problemi ai reni, che possono esporla al rischio di acidosi lattica (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- se ha perso molti liquidi (disidratazione), ad esempio a causa di diarrea grave o prolungata, o se ha vomitato più volte di seguito. La disidratazione può causare problemi ai reni, che può esporla al rischio di acidosi lattica (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- se è trattato per insufficienza cardiaca acuta o ha avuto recentemente un attacco di cuore, gravi problemi circolatori, (come uno "shock") o ha difficoltà di respiro. Questo può portare a una carenza nell'apporto di ossigeno ai tessuti, che può esporla al rischio di acidosi lattica (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- se ha problemi al fegato.
- se beve grandi quantità di alcol, quotidianamente o in modo saltuario (vedere il paragrafo "Synjardy e alcol").

### **Avvertenze e precauzioni**

#### **Rischio di acidosi lattica**

Synjardy può causare un effetto indesiderato molto raro, ma molto grave chiamato acidosi lattica, particolarmente se i reni non funzionano correttamente. Il rischio di sviluppare acidosi lattica è maggiore in caso di diabete non controllato, infezioni gravi, digiuno prolungato o consumo di alcol, disidratazione (vedere qui sotto per ulteriori informazioni), problemi al fegato e di qualsiasi altra condizione medica caratterizzata da un ridotto apporto di ossigeno a una parte dell'organismo (come nel caso di gravi malattie cardiache).

Se ha una qualsiasi delle condizioni mediche sopra descritte, si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

**Interrompa l'assunzione di Synjardy per un breve periodo di tempo se ha una condizione medica che può essere associata a disidratazione** (notevole perdita di liquidi organici) come grave vomito, diarrea, febbre, esposizione al calore o se beve meno liquidi del normale. Si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

**Se manifesta alcuni dei sintomi di acidosi lattica, interrompa l'assunzione di Synjardy e si rivolga subito al medico o all'ospedale più vicino**, perché questa condizione può portare al coma.

I sintomi di acidosi lattica comprendono:

- vomito
- mal di stomaco (dolore addominale)
- crampi muscolari
- una sensazione generalizzata di malessere associata a stanchezza grave
- respirazione difficoltosa
- ridotta temperatura corporea e battito cardiaco più lento

**Si rivolga immediatamente al medico per maggiori istruzioni se:**

- sa di avere una malattia genetica ereditaria che interessa i mitocondri (i componenti che producono energia all'interno delle cellule), come la sindrome MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*, encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili) o il diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*);
- manifesta uno qualsiasi di questi sintomi dopo avere iniziato a prendere metformina: crisi epilettiche, diminuzione delle capacità cognitive, difficoltà nei movimenti corporei, sintomi che indicano un danno ai nervi (ad es. dolore o intorpidimento), emicrania e sordità.

L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale e durante il trattamento:

- se manifesta una rapida perdita di peso, nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respirazione rapida e profonda, confusione, sonnolenza o stanchezza insolite, alito dall'odore dolciastro, un gusto metallico o dolciastro in bocca o un odore differente del suo sudore o delle sue urine, si rivolga subito al medico o all'ospedale più vicino e interrompa il trattamento con questo medicinale fino a quando il medico non le avrà dato ulteriori consigli. Questi sintomi possono indicare la presenza di "chetoacidosi diabetica", un problema raro ma grave e talvolta potenzialmente pericoloso per la vita che può verificarsi con il diabete quando aumentano i livelli di "corpi chetonici" nel sangue o nelle urine riscontrati alle analisi di laboratorio. Il rischio di sviluppare la chetoacidosi diabetica può aumentare con il digiuno prolungato, il consumo eccessivo di alcool, la disidratazione, la riduzione improvvisa della dose di insulina o un aumentato bisogno di insulina causato da interventi chirurgici importanti o malattie gravi.
- se ha il "diabete di tipo 1": questo tipo di diabete normalmente insorge in età giovanile e significa che il suo organismo non produce insulina. Non deve prendere Synjardy se ha il diabete di tipo 1.
- se può essere a rischio di disidratazione, ad esempio:
  - se ha vomito, diarrea o febbre oppure non riesce a mangiare o a bere
  - se assume medicinali che aumentano la produzione di urina [diuretici] o abbassano la pressione sanguigna
  - se ha 75 anni o più

I possibili segni sono elencati al paragrafo 4, alla voce "disidratazione". Il medico potrà chiederle di interrompere l'assunzione di Synjardy fino a che la condizione non sia risolta, per prevenire un'eccessiva perdita di liquidi. Chieda come fare per prevenire la disidratazione.

- se ha un'infezione grave ai reni o alle vie urinarie con febbre. Il medico potrà chiederle di non prendere Synjardy fino a che l'infezione non sia guarita.
- se deve sottoporsi a un esame con mezzi di contrasto iodati (come una radiografia). Maggiori informazioni sono fornite al paragrafo "Altri medicinali e Synjardy".

Si rivolga immediatamente al medico se osserva un insieme di sintomi come dolore, dolorabilità, arrossamento o tumefazione dei genitali o della zona tra i genitali e l'ano, con febbre o sensazione di malessere generale. Questi sintomi potrebbero essere un segnale di un'infezione rara ma grave e potenzialmente pericolosa per la vita, denominata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, che distrugge il tessuto sottocutaneo. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.

#### Interventi chirurgici

Se deve sottoporsi ad un intervento di chirurgia maggiore, deve interrompere l'assunzione di Synjardy durante l'intervento e per un determinato periodo di tempo ad esso successivo. Il medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con Synjardy.

#### Funzionalità renale

Durante il trattamento con Synjardy, il medico controllerà la funzionalità dei suoi reni almeno una volta all'anno o con maggiore frequenza se è anziano e/o se la funzione renale peggiora.

#### Cura del piede

Come in tutti i pazienti diabetici è importante controllare regolarmente i piedi e rispettare qualsiasi altro consiglio riguardante la cura dei piedi fornito dal personale sanitario.

#### Glucosio nell'urina

A causa del meccanismo d'azione di questo medicinale, le urine risulteranno positive agli zuccheri mentre lei è in cura con questo medicinale.

#### **Bambini e adolescenti**

Synjardy può essere usato nei bambini di età pari o superiore a 10 anni per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

A causa dei dati limitati, si raccomanda cautela nell'usare il medicinale in bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

Non ci sono dati disponibili nei bambini di età inferiore a 10 anni.

#### **Altri medicinali e Synjardy**

Se deve sottoporsi all'iniezione di un mezzo di contrasto iodato nella circolazione sanguigna, ad esempio per effettuare una radiografia, deve interrompere l'assunzione di Synjardy prima o al momento dell'iniezione. Il medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con Synjardy.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Potrebbe aver bisogno di effettuare più spesso le analisi della glicemia e della funzionalità renale oppure il medico potrebbe decidere di aggiustare il dosaggio di Synjardy. È particolarmente importante menzionare quanto segue:

- medicinali che aumentano la produzione di urina (diuretici), perché Synjardy può aumentare il rischio di perdere troppi liquidi. Il medico potrà chiederle di non prendere più Synjardy. I possibili sintomi di una perdita eccessiva di liquidi sono elencati al paragrafo 4.
- altri medicinali che abbassano la quantità di zucchero nel sangue, ad esempio l'insulina o un medicinale con "sulfanilurea". Il medico potrà ridurre la dose di questi medicinali per prevenire un abbassamento eccessivo dei livelli di zuccheri nel sangue (ipoglicemia).
- medicinali che potrebbero modificare la quantità di metformina nel sangue, specialmente se ha una funzionalità renale ridotta (come verapamil, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo, crizotinib, olaparib).
- broncodilatatori (beta-2-agonisti) usati per trattare l'asma.
- corticosteroidi (per bocca, con iniezione o per inalazione) usati per trattare l'infiammazione in caso di asma e artrite.
- medicinali utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione (FANS e inibitori della COX-2, come ibuprofene e celecoxib)
- alcuni medicinali per il trattamento della pressione sanguigna alta (ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II)

- medicinali che contengono alcol (vedere il paragrafo “Synjardy e alcol”).
- mezzi di contrasto iodati (medicinali usati durante le radiografie, vedere il paragrafo “Avvertenze e precauzioni”).
- se sta prendendo litio, perché Synjardy può ridurre la quantità di litio nel sangue.

### **Synjardy e alcol**

Eviti il consumo eccessivo di alcol durante il trattamento con Synjardy poiché questo può aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo “Avvertenze e precauzioni”).

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non usi Synjardy se è in corso una gravidanza. Non è noto se questo medicinale sia pericoloso per il feto.

Metformina passa nel latte materno in piccole quantità. Non è noto se empagliflozin passi nel latte materno. Non usi Synjardy se sta allattando con latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Synjardy altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

L'assunzione di questo medicinale in associazione con medicinali chiamati sulfaniluree o con insulina può abbassare eccessivamente i livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia), il che può causare sintomi come tremore, sudorazione e visione modificata, influenzando sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non guidi veicoli né utilizzi attrezzi o macchinari se ha dei capogiri mentre è in cura con Synjardy.

## **3. Come prendere Synjardy**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Quanto medicinale prendere**

La dose di Synjardy varia in base alle sue condizioni di salute e alle dosi dei medicinali antidiabetici che lei assume. Il medico aggiusterà la dose in base alle necessità e le indicherà esattamente quale dose di medicinale deve assumere.

La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno. Normalmente, il medico le prescriverà il trattamento con Synjardy iniziando con le compresse della stessa dose di metformina (850 mg o 1 000 mg due volte al giorno) che lei già assume e con la dose più bassa di empagliflozin (5 mg due volte al giorno). Se sta già assumendo i due medicinali separatamente, il medico le prescriverà come trattamento iniziale le compresse di Synjardy che contengono la stessa quantità di questi medicinali. Se la sua funzionalità renale è ridotta, il medico le potrà prescrivere una dose più bassa o decidere di utilizzare un altro medicinale.

### **Come prendere questo medicinale**

- Ingerisca la compressa intera con acqua.
- Prenda le compresse dopo i pasti per ridurre la possibilità di disturbi allo stomaco.
- Prenda la compressa due volte al giorno per bocca.

Il medico può prescrivere Synjardy in associazione con un altro medicinale antidiabetico. Si ricordi di prendere tutti i medicinali come prescritto dal medico in modo da ottenere i risultati migliori per la sua salute. Il medico può avere la necessità di regolare la dose per controllare il livello di zucchero nel sangue.

Una dieta appropriata e l'esercizio fisico possono aiutare l'organismo ad utilizzare meglio gli zuccheri contenuti nel sangue. È importante che lei continui la sua dieta e il programma di esercizio fisico consigliati dal medico mentre è in cura con Synjardy.

#### **Se prende più Synjardy di quanto deve**

Se prende più compresse di Synjardy di quanto deve, potrebbe manifestare acidosi lattica. I sintomi dell'acidosi lattica non sono specifici, come forte nausea, vomito, dolore allo stomaco associato a crampi muscolari, una sensazione di malessere generale associata a forte stanchezza e difficoltà di respiro. Altri sintomi sono una riduzione della temperatura corporea e del battito cardiaco. **Se lei ha questi sintomi, può essere necessario un trattamento immediato in ospedale, perché l'acidosi lattica può portare al coma. Interrompa immediatamente l'assunzione di questo medicinale e si rivolga subito a un medico o all'ospedale più vicino (vedere paragrafo 2). Porti con sé la confezione del medicinale.**

#### **Se dimentica di prendere Synjardy**

Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se si accorge di aver dimenticato una dose quando è già il momento della dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato e continui con i soliti orari. Non prenda una dose doppia di questo medicinale.

#### **Se interrompe il trattamento con Synjardy**

Non interrompa il trattamento con Synjardy senza prima consultare il medico, a meno che non sospetti di avere la chetoacidosi diabetica o l'acidosi lattica oppure se ha una condizione medica che può essere associata a disidratazione (vedere paragrafo 2, "Avvertenze e precauzioni"). I livelli di zucchero nel sangue possono aumentare quando interrompe il trattamento con Synjardy.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, si rivolga immediatamente al medico o all'ospedale più vicino:**

**Grave reazione allergica, osservata con frequenza non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)**

I possibili segni di una grave reazione allergica possono includere:

- gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua o gola che può rendere difficile respirare o deglutire

**Acidosi lattica, osservata molto raramente (può interessare fino a 1 persona su 10 000)**

Synjardy può causare un effetto indesiderato molto raro ma molto grave chiamato acidosi lattica (vedere paragrafo 2). Se questa si verifica, **deve interrompere l'assunzione di Synjardy e deve rivolgersi subito al medico o all'ospedale più vicino**, perché l'acidosi lattica può portare al coma.

**Chetoacidosi diabetica, osservata raramente (può manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)**

I segni della chetoacidosi diabetica sono (vedere paragrafo 2):

- livelli aumentati di corpi chetonici nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- nausea o vomito
- dolore allo stomaco
- sete eccessiva
- respirazione rapida e profonda
- confusione
- sonnolenza o stanchezza insolite

- alito dall'odore dolciastro, un gusto metallico o dolciastro in bocca o un odore diverso del suo sudore o delle sue urine.

Questi sintomi possono manifestarsi a prescindere dal livello di zucchero nel sangue. Il medico può decidere di interrompere temporaneamente o permanentemente il trattamento con Synjardy.

**Si rivolga al medico appena possibile se nota i seguenti effetti indesiderati:**

**Bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia), osservati molto comunemente (può interessare più di 1 persona su 10)**

Se prende Synjardy con un altro medicinale che può causare riduzione degli zuccheri nel sangue (ipoglicemia), come sulfanilurea o insulina, il rischio che lei abbia una riduzione di zuccheri nel sangue è più alto. I sintomi di abbassamento dei livelli di zucchero nel sangue possono comprendere:

- tremore, sudorazione, senso di ansia o confusione, battiti del cuore accelerati
- fame eccessiva, mal di testa

Il medico le spiegherà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e come comportarsi se presenta uno dei segni descritti sopra. Se ha sintomi di bassi livelli di zucchero nel sangue, mangi dello zucchero, uno snack ad alto contenuto di zuccheri oppure beva un succo di frutta. Se possibile, misuri la glicemia e riposi.

**Infezione delle vie urinarie, osservata comunemente (può interessare fino a 1 persona su 10)**

I sintomi di infezione delle vie urinarie sono:

- sensazione di bruciore al passaggio dell'urina
- urina dall'aspetto torbido
- dolore al bacino oppure dolore a metà schiena (in caso di infezione ai reni)

Lo stimolo più frequente o più urgente ad urinare può essere dovuto al funzionamento di Synjardy; tuttavia può anche indicare un'infezione delle vie urinarie. Se nota un aumento di questi sintomi deve rivolgersi al medico.

**Disidratazione, osservata non comunemente (può interessare fino a 1 persona su 100)**

I segni della disidratazione non sono specifici ma possono includere:

- sete insolita
- stordimento mentale o giramenti di testa al momento di alzarsi in piedi
- svenimento o perdita di coscienza

**Altri effetti indesiderati di Synjardy:**

Molto comune

- nausea, vomito
- diarrea o mal di stomaco
- perdita di appetito

Comune

- infezione genitale da lieviti (candidosi)
- aumento della quantità di urina oppure stimolo ad urinare più spesso
- prurito
- eruzione cutanea o arrossamento della pelle che può provocare prurito ed includere formazione di protuberanze, trasudazione o vescicole
- cambiamenti del gusto
- sete
- gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli dei grassi nel sangue (colesterolo)
- stitichezza
- ridotti o bassi livelli di vitamina B12 nel sangue (i sintomi possono comprendere estrema stanchezza (affaticamento), infiammazione e arrossamento della lingua (glossite), formicolio (parestesia), pallore o ingiallimento della pelle). Il medico potrebbe sottoporla ad alcuni esami

per scoprire la causa dei sintomi, perché alcuni di questi potrebbero anche essere causati dal diabete o essere dovuti ad altri problemi di salute non correlati.

Non comune

- orticaria
- sforzo o dolore allo svuotamento della vescica
- gli esami del sangue possono mostrare una riduzione della funzionalità renale (creatinina o urea)
- gli esami del sangue possono mostrare aumenti del numero di globuli rossi nel sangue (ematocrito)

Raro

- fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, un'infezione grave dei tessuti molli dei genitali o della zona tra i genitali e l'ano

Molto raro

- anomalie negli esami di funzionalità epatica, infiammazione del fegato (epatite)
- arrossamento della pelle (eritema)
- infiammazione dei reni (nefrite tubulo-interstiziale)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Synjardy**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo "EXP" e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Synjardy**

I principi attivi sono empagliflozin e metformina.

Ogni compressa rivestita con film di Synjardy 5 mg/850 mg contiene 5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa rivestita con film di Synjardy 5 mg/1 000 mg contiene 5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa rivestita con film di Synjardy 12,5 mg/850 mg contiene 12,5 mg di empagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa rivestita con film di Synjardy 12,5 mg/1 000 mg contiene 12,5 mg di empagliflozin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

Gli altri componenti sono:

- Nucleo della compressa: amido di mais, copovidone, silice anidra colloidale, magnesio stearato.
- Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E171), talco.



Synjardy 5 mg/850 mg e Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse contiene anche ferro ossido giallo (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg e Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse contiene anche ferro ossido nero (E172) e ferro ossido rosso (E172).

#### **Descrizione dell'aspetto di Synjardy e contenuto della confezione**

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film sono compresse ovali, di colore bianco-giallastro, biconvesse. Su un lato sono impressi "S5" e il logo Boehringer Ingelheim; sull'altro lato è impresso "850". La compressa è lunga 19,2 mm e larga 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film sono compresse ovali, di colore giallo-brunastro, biconvesse. Su un lato sono impressi "S5" e il logo Boehringer Ingelheim; sull'altro lato è impresso "1 000". La compressa è lunga 21,1 mm e larga 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film sono compresse ovali, di colore bianco-rosato, biconvesse. Su un lato sono impressi "S12" e il logo Boehringer Ingelheim; sull'altro lato è impresso "850". La compressa è lunga 19,2 mm e larga 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film sono compresse ovali, di colore marrone scuro-viola, biconvesse. Su un lato è impresso "S12" e il logo Boehringer Ingelheim; sull'altro lato è impresso "1 000". La compressa è lunga 21,1 mm e larga 9,7 mm.

Le compresse sono disponibili in blister divisibili per dose unitaria in PVC/PVDC/alluminio, in confezioni da 10 × 1, 14 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1 e 100 × 1 compresse rivestite con film e in confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da 60 × 1), 180 (2 confezioni da 90 × 1) e 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

#### **Produttore**

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

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

Patheon France  
40 boulevard de Champaret  
Bourgoin Jallieu, 38300  
Francia

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**Eesti**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF  
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. z 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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.