

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 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 "1000" 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 "1000" 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 per il trattamento degli adulti con 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 della glicemia 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 normale funzione renale ( $GFR \geq 90$ mL/min)*

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, da sola o in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, la dose iniziale raccomandata di Synjardy deve fornire 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 distinte di empagliflozin e metformina*

I pazienti che passano dalla terapia con compresse distinte 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 le diverse dosi di metformina, Synjardy è disponibile in dosaggi da 5 mg di empagliflozin più 850 mg di metformina cloridrato, 5 mg di empagliflozin più 1.000 mg di metformina cloridrato, 12,5 mg di empagliflozin più 850 mg di metformina cloridrato e 12,5 mg di empagliflozin più 1.000 mg di metformina cloridrato.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Non è raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve. La GFR 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 funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

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

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

GFR mL/min	Metformina	Empagliflozin
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	La massima dose giornaliera è 25 mg.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Empagliflozin non deve essere iniziato. La dose deve essere aggiustata o mantenuta a una massima dose giornaliera di 10 mg.
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Empagliflozin non è raccomandato.
<30	Metformina è controindicata.	Empagliflozin non è raccomandato.

#### *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 volemica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). A causa dell'esperienza terapeutica limitata con empagliflozin nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni, non è raccomandato l'inizio della terapia in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Synjardy nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Synjardy deve essere assunto due volte al giorno insieme ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate a metformina. 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.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta 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.

### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità 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).
- Pre-coma diabetico.

- Insufficienza renale severa (GFR <30 mL/min).
- Condizioni acute che possano alterare la funzionalità renale, come disidratazione, infezione severa, shock.
- Malattia che può causare ipossia tissutale (in particolare malattia acuta o peggioramento della malattia cronica), come: scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, recente infarto del miocardio, shock.
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

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

##### Generali

Synjardy non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

##### Chetoacidosi diabetica

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

Il rischio di DKA deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, 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 sospeso immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata DKA.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o per gravi patologie mediche acute. In entrambi i casi, il trattamento con empagliflozin può essere ripreso dopo che 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 potrebbero predisporlo alla DKA.

I pazienti che possono essere esposti a un rischio più elevato 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 (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) o i 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 patologia medica acuta, 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 chetoacidosi diabetica in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 1; pertanto empagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si manifesta con frequenza comune quando i pazienti affetti da diabete di tipo 1 sono trattati con gli inibitori del SGLT2.

### Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

L'accumulo di metformina si manifesta con il 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 funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente 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.

### Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il 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 funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

### Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con  $GFR < 30$  mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

### 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).

### Danno epatico

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

### 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 riscontrata stabile.

### Rischio di deplezione volumica

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 prestare attenzione nei pazienti per i quali la diminuzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con patologie 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 volumico (ad esempio tramite esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa, analisi di laboratorio tra cui ematocrito) e degli elettroliti nei pazienti che ricevono Synjardy. Un'interruzione temporanea del trattamento con Synjardy deve essere presa in considerazione fino alla correzione della perdita di liquidi.

### Infezioni delle vie urinarie

Negli studi raggruppati (*pooled*) in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 18 -24 settimane, la frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg con metformina come terapia di base, rispetto ai pazienti trattati con placebo o con empagliflozin 25 mg con metformina come terapia di base (vedere paragrafo 4.8). Le infezioni complicate delle vie urinarie (comprese infezioni delle vie urinarie gravi, pielonefrite o urosepsi) si sono verificate con una frequenza simile nei pazienti trattati con empagliflozin e nei pazienti trattati con placebo. Tuttavia, nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento.

### 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, attualmente in corso, 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 i pazienti di eseguire regolarmente la cura preventiva del piede.

### Ematocrito elevato

È stato osservato l'aumento dell'ematocrito in associazione al trattamento con empagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

### Anziani

L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato a diuresi osmotica, che può influenzare lo stato di idratazione. I pazienti di età pari o superiore a 75 anni possono presentare un rischio aumentato di deplezione volumica. Pertanto si deve prestare particolare attenzione alla loro assunzione di liquidi in caso di co-somministrazione di medicinali che possono portare a deplezione volumica (ad es., diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*). L'esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni è limitata. Pertanto non è raccomandato l'inizio della terapia in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

### Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA (*New York Heart Association*) I e II è limitata, e non vi è esperienza negli studi clinici con empagliflozin in soggetti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, il 10,1% dei pazienti presentava insufficienza cardiaca al basale. La riduzione della morte cardiovascolare in questi pazienti è risultata essere coerente con quella riscontrata nell'intera popolazione dello studio.

### Analisi delle urine

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

#### 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*

Poiché contiene empagliflozin, Synjardy può aumentare l'effetto diuretico dei diuretici tiazidici e dei diuretici dell'ansa e può aumentare quindi 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'-difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A3, 1A8, 1A9 e 2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori umani di captazione degli anioni (*organic anion transporter*, OAT e *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non di OAT1 e del trasportatore umano di captazione dei cationi (*organic cation transporter*, OCT) OCT2. 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 mostrato 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 su empagliflozin non è stato studiato. La somministrazione concomitante con induttori noti degli enzimi UGT deve essere evitata a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia.

Uno studio di 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 della 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 di 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*

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, interazioni tra medicinali che coinvolgano le principali isoforme di CYP450 e di UGT e medicinali substrati di tali enzimi, somministrati contemporaneamente con empagliflozin, sono considerate improbabili.

Empagliflozin non inibisce la P-gp a dosi terapeutiche. Sulla base di studi *in vitro*, si considera improbabile che empagliflozin causi interazioni con altri medicinali che sono substrati della P-gp. La somministrazione concomitante di empagliflozin e digossina, un substrato della P-gp, ha determinato un aumento della 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 interazioni con medicinali substrati di tali trasportatori di captazione.

Studi di 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.

#### *Medicinali cationici*

Le sostanze cationiche eliminate mediante secrezione tubulare renale (ad esempio cimetidina) possono interagire con metformina competendo per i medesimi sistemi di trasporto tubulare renale.

#### *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 funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

#### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione 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 funzione renale.

I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), i beta-2-agonisti e i diuretici possiedono 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 regolata durante la terapia con un altro medicinale ed 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).

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

### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Synjardy o di empagliflozin in donne in gravidanza. 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 umano. Dati disponibili su animali hanno mostrato l'escrezione di empagliflozin e metformina nel latte. Un 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 condotti 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

La sicurezza di empagliflozin aggiunto a metformina è stata valutata in studi clinici su un totale di 12.245 pazienti con diabete di tipo 2, dei quali 8.199 sono stati trattati con empagliflozin aggiunto a metformina da sola o in associazione a una sulfanilurea, pioglitazone o insulina.

Studi in doppio cieco controllati verso placebo con esposizione da 18 a 24 settimane, hanno incluso 3.456 pazienti, dei quali 1.271 trattati con empagliflozin 10 mg aggiunto a metformina e 1.259 con empagliflozin 25 mg aggiunto a metformina. Gli eventi avversi più comuni segnalati negli studi clinici sono stati ipoglicemia in associazione con insulina e/o sulfanilurea, infezioni delle vie urinarie, infezioni del tratto genitale e aumento della minzione (vedere la descrizione dei singoli effetti indesiderati). 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 Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali <sup>1,2</sup> Infezioni delle vie urinarie <sup>1,2</sup>			
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) <sup>1</sup>	Sete <sup>2</sup>		Chetoacidosi diabetica <sup>a,b</sup>	Acidosi lattica <sup>3</sup> Carenza di vitamina B12 <sup>3,4</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Disturbi del gusto <sup>3</sup>			
<i>Patologie vascolari</i>			Deplezione volumica <sup>1,2</sup>		
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Sintomi gastrointestinali <sup>3,5</sup>				
<i>Patologie epatobiliari</i>					Anomalie dei test di funzionalità epatica <sup>3</sup> Epatite <sup>3</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Prurito (generalizzato) <sup>2,3</sup>			Eritema <sup>3</sup> Orticaria <sup>3</sup>
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Minzione aumentata <sup>1,2</sup>	Disuria <sup>2</sup>		
<i>Esami diagnostici</i>		Lipidi sierici aumentati <sup>2,c</sup>	Creatinemia aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita <sup>1</sup> Ematocrito aumentato <sup>2,d</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> Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato a diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12, che può causare in casi molto rari una carenza di vitamina B12 clinicamente significativa (ad esempio anemia megaloblastica)

<sup>5</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> Derivato dall'esperienza dopo l'immissione in commercio

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>c</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>d</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.

## Descrizione di specifiche reazioni avverse

### *Ipoglicemia*

La frequenza dell'ipoglicemia dipendeva dalla terapia di base concomitante 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 necessitano di assistenza)*

La frequenza complessiva dei pazienti che hanno riportato episodi 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 episodi 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 episodi 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 una 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. Le infezioni delle vie urinarie come evento avverso sono state segnalate 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 ridotte per i pazienti di sesso maschile e risultavano bilanciate fra i gruppi di trattamento.

### *Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali*

La moniliasi vaginale, 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.

### Minzione aumentata

Come atteso dal meccanismo d'azione, la minzione aumentata (inclusi i termini MedDRA pollachiuria, poliuria e nicturia) è stata osservata con maggiore frequenza nei pazienti in trattamento di base 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 di base 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 volemica

La frequenza complessiva della deplezione volemica (inclusi i termini MedDRA diminuzione della pressione arteriosa (ambulatoriale), diminuzione della pressione sistolica, disidratazione, ipotensione, ipovolemia, ipotensione ortostatica e sincope) nei pazienti in trattamento di base con metformina che ricevevano empagliflozin è risultata scarsa: 0,6% per empagliflozin 10 mg, 0,3% per empagliflozin 25 mg e 0,1% quando il placebo era aggiunto alla terapia di base con metformina. L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato alla 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 volemica in un singolo paziente trattato con empagliflozin 25 mg in aggiunta alla terapia con metformina.

### Creatininemia aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita

La frequenza complessiva di pazienti che hanno presentato un aumento della creatininemia e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare è risultata simile per empagliflozin e placebo quale aggiunta a metformina (creatininemia 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.

### 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.

### 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: Medicinali 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<sub>50</sub> di 1,3 nmol), competitivo e selettivo di 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 espresso abbondantemente 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 velocità di filtrazione glomerulare. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento dell'escrezione di glucosio nelle urine. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria di glucosio è aumentata immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin ed è continuata per un 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 funzione delle cellule beta e dall'azione 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-β (*Homeostasis Model Assessment*, HOMA-β). 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 potrebbero 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 postprandiale. 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 (Low Density Lipoprotein) e i livelli di trigliceridi.

### Efficacia e sicurezza clinica

Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare sono 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 dell'enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasi) e insulina) ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'emoglobina glicata (HbA1c), nella glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*), nel peso corporeo e nella pressione arteriosa sistolica e diastolica. La somministrazione di empagliflozin 25 mg ha consentito ad una maggiore proporzione di pazienti di raggiungere l'obiettivo dell'HbA1c inferiore al 7% e una proporzione minore di pazienti ha dovuto ricorrere a terapia anti-iperglicemizzante 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 HbA1c con il trattamento con empagliflozin. Un livello basale di HbA1c più elevato è risultato associato a una maggiore riduzione della HbA1c. 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'HbA1c 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 di questi studi, condotte in doppio cieco e controllate con placebo, la riduzione di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa si sono mantenute fino alla settimana 76.

Tabella 3: Risultati di efficacia di studi di 24 settimane con empagliflozin controllati con 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>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	7,90	7,94	7,86
Variazioni 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 HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &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
Variazioni 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
Variazioni 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>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	8,15	8,07	8,10
Variazioni 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 HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &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
Variazioni 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

Variazioni 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 e con metformina<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Valore basale (media)	8,15	8,07	8,10
Variazioni 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 HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &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
Variazioni 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 Sistemica (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Valore basale (media)	125,5	126,3	126,3
Variazioni 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 effettuata (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) prima della terapia anti-iperglicemizzante 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 confermativa sequenziale

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

\* valore di  $p < 0,0001$

\*\* valore di  $p < 0,01$

#### *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 ottenuto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 4), ed ha portato a riduzioni superiori nella FPG (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 1.000 mg <sup>c</sup>	+ met 2.000 mg <sup>c</sup>	No met	+ met 1.000 mg <sup>c</sup>	+ met 2.000 mg <sup>c</sup>	No met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Basale (media)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Variazione dal 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* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Confronto vs. met (IC 95%) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> media aggiustata in base al valore basale

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio per 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 ≤ 0,0062 per HbA1c

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

In pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin 5 mg, il trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg ha determinato riduzioni statisticamente significative (p < 0,0001) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 5). Inoltre, ha portato a riduzioni clinicamente significative della FPG e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo.

Tabella 5: Risultati di efficacia di uno studio controllato con 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>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variatione 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 valore basale di HbA1c ≥ 7% che hanno raggiunto HbA1c &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
Variatione 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
Variatione 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 HbA1c 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 HbA1c 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

\* Valore  $p < 0,0001$

In un sottogruppo prespecificato di pazienti con HbA1c basale pari o superiore a 8,5%, la riduzione dal valore basale di HbA1c 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'HbA1c (Tabella 6) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno rispetto a glimepiride. Empagliflozin somministrato giornalmente 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>HbA1c (%)</b>		
Valore basale (media)	7,92	7,92
Variazioni 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 HbA1c <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math><sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Valore basale (media)	82,52	83,03
Variazioni 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
Variazioni 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 effettuata (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) prima della terapia anti-iperglicemizzante 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 confermativa sequenziale

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

\* valore di  $p < 0,0001$  per la non inferiorità e valore di  $p = 0,0153$  per la superiorità

\*\* valore di  $p < 0,0001$

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 come terapia 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  $< 100$  mg/dL [5,5 mmol/L] e un livello di glucosio post-prandiale  $< 140$  mg/dL [7,8 mmol/L].

Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 7).

Alla settimana 52, il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA1c, 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 di empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina e metformina

	Placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) alla settimana 18<sup>a</sup></b>			
Valore basale (media)	8,29	8,42	8,29
Variazioni 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>HbA1c (%) alla settimana 52<sup>b</sup></b>			
Valore basale (media)	8,26	8,43	8,38
Variazioni 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 HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &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
Variazioni 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
Variazioni 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 confermativa 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 <100 mg/dL (5,5 mmol/L), post-prandiale <140 mg/dL (7,8 mmol/L))

\* valore di  $p \leq 0,0005$

\*\* valore di  $p < 0,005$

### *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 mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con empagliflozin e con livello basale di HbA1c  $\geq 7,0\%$  ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c  $< 7\%$  rispetto al placebo (Tabella 8).

Alla settimana 78 erano mantenuti la diminuzione dell'HbA1c 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>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c (%) alla settimana 18</b>			
Valore basale (media)	8,02	8,21	8,35
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c (%) alla settimana 78</b>			
Valore basale (media)	8,03	8,24	8,29
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (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
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (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 anti-iperglicemizzante di emergenza

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

\* valore di  $p < 0,0001$

\*\* valore di  $p \leq 0,025$

### 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 a terapia con metformina ha determinato una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) dell'HbA1c (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 di percentuale. Una proporzione maggiore di pazienti trattati con empagliflozin più linagliptin e con livello basale di HbA1c  $\geq 7,0\%$  ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c  $< 7\%$  rispetto a linagliptin 5 mg. Le riduzioni clinicamente significative di HbA1c risultavano 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'HbA1c 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 di HbA1c, rispetto ai regimi di dosaggio una volta al giorno, con una differenza fra i trattamenti nelle riduzioni di HbA1c 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 raggruppate (*pooled*) 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'HbA1c 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'HbA1c 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 della glicemia 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'HbA1c 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 si è dimostrato superiore nel ridurre 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 dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 9).

L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo negli utilizzatori degli 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>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
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)
Valore della p 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)
Valore della p		<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)
Valore della p		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)
Valore della p		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)
Valore della p		<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

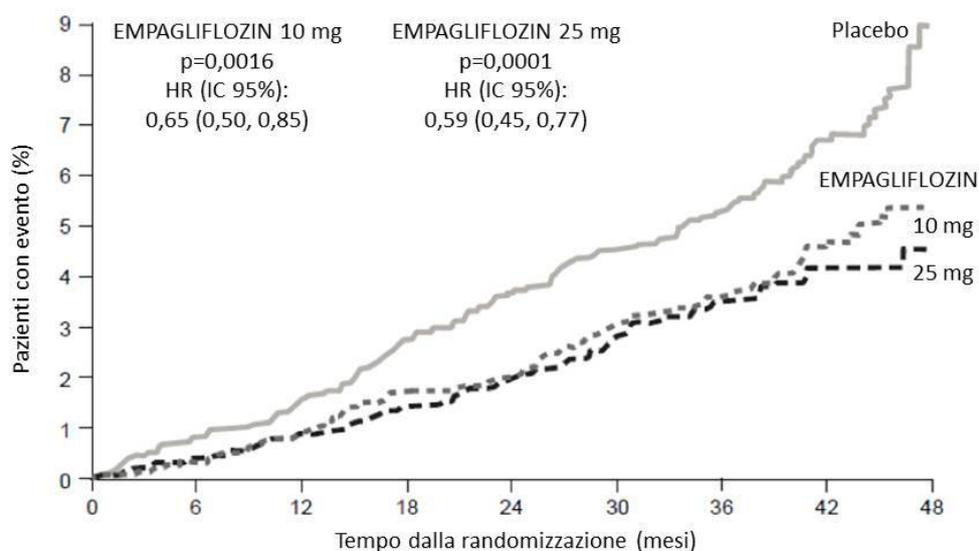
<sup>a</sup> Set di pazienti trattati (TS, *treated set*), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>b</sup> Dosi raggruppate (*pooled*) 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 valore di p 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	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

### Glicemia postprandiale a 2 ore

Il trattamento con empagliflozin in aggiunta a metformina o a metformina e sulfanilurea ha determinato un miglioramento clinicamente significativo della glicemia postprandiale 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 HbA1c $\geq 9\%$

In un'analisi pre-specificata condotta su pazienti con livello basale di HbA1c  $\geq 9,0\%$ , il trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg in aggiunta a metformina ha determinato riduzioni statisticamente significative dell'HbA1c 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 assumeva 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 è perdurata 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'HbA1c e della pressione sistolica e diastolica media nelle 24 ore determinata da monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Tabella 10). Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione della Pressione Arteriosa Sistolica e della Pressione Arteriosa Diastolica 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>HbA1c (%) alla settimana 12<sup>1</sup></b>			
Valore basale (media)	7,90	7,87	7,92
Variazioni 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>Pressione Arteriosa Sistolica nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	131,72	131,34	131,18
Variazioni 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>Pressione Arteriosa Diastolica nelle 24 ore alla settimana 12<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	75,16	75,13	74,64
Variazioni 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 HbA1c, valore basale di velocità di filtrazione glomerulare stimata (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 HbA1c, 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 HbA1c, valore basale di eGFR, regione geografica e numero di medicinali antipertensivi

\* valore di  $p < 0,0001$

\*\* valore di  $p < 0,001$

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di 4 studi controllati verso placebo, il trattamento con empagliflozin (il 68% di tutti i pazienti assumeva 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 sono perdurate 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 ogni 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 ogni tipo di 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 dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Synjardy in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **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 1,5 ore ( $t_{max}$  mediano) 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 e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h 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 più elevate ( $C_{min}$ ).

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 essere circa 73,8 L in base all'analisi di farmacocinetica sulla popolazione. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [<sup>14</sup>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 delle uridina 5'-difosfolucuroniltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

#### Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica sulla popolazione, l'emivita di eliminazione terminale apparente di empagliflozin è stimata a 12,4 ore, mentre la clearance orale apparente è di 10,6 L/ora. La variabilità tra i soggetti e la variabilità residua per la clearance orale di empagliflozin sono risultate 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. In accordo con l'emivita, allo stato stazionario è stato osservato un accumulo fino al 22% rispetto all'AUC plasmatica. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [<sup>14</sup>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 è risultata quella rappresentata dal medicinale non modificato, e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine è risultata 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 patologia renale 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 di farmacocinetica sulla 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<sub>max</sub> 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 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*

Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di empagliflozin in pazienti pediatrici.

## Metformina

### Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il T<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>) 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 (Vd) medio varia 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 il 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 embriofetale 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 sicurezza farmacologica, 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 corporei, 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 carcinogenicità di 2 anni, 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'AUC clinica massima di 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 di 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 post-natale fino al giorno 90 post-natale, 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 *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o 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 con 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  
Ossido di ferro 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

Ossido di ferro nero (E172)

Ossido di ferro 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 perforati divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/alluminio.

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

D-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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE RESPONSABILE 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 RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

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 dei 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 dei 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**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **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 x 1 compresse rivestite con film  
14 x 1 compresse rivestite con film  
30 x 1 compresse rivestite con film  
56 x 1 compresse rivestite con film  
60 x 1 compresse rivestite con film  
90 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 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 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/002 14 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/003 30 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/004 56 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/005 60 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/037 90 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/006 100 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (perforato)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 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**

**CONFEZIONI MULTIPLE – ASTUCCIO INTERMEDIO 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 x 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

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

100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 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

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ETICHETTA DELLA PELLICOLA CHE AVVOLGE LA CONFEZIONE MULTIPLA  
(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 comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 60 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 90 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 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**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **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 x 1 compresse rivestite con film  
14 x 1 compresse rivestite con film  
30 x 1 compresse rivestite con film  
56 x 1 compresse rivestite con film  
60 x 1 compresse rivestite con film  
90 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 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 10 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/011 14 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/012 30 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/013 56 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/014 60 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/038 90 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/015 100 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (perforato)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 5 mg/1.000 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****CONFEZIONI MULTIPLE – ASTUCCIO INTERMEDIO 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 x 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

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

100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 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

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ETICHETTA DELLA PELLICOLA CHE AVVOLGE LA CONFEZIONE MULTIPLA  
(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 comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 60 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 90 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 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**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **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 x 1 compresse rivestite con film  
14 x 1 compresse rivestite con film  
30 x 1 compresse rivestite con film  
56 x 1 compresse rivestite con film  
60 x 1 compresse rivestite con film  
90 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 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 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/020 14 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/021 30 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/022 56 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/023 60 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/039 90 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/024 100 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 (perforato)**

**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****CONFEZIONI MULTIPLE – ASTUCCIO INTERMEDIO 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 x 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

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

100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 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

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ETICHETTA DELLA PELLICOLA CHE AVVOLGE LA CONFEZIONE MULTIPLA (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 comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 60 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 90 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 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**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **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 x 1 compresse rivestite con film  
14 x 1 compresse rivestite con film  
30 x 1 compresse rivestite con film  
56 x 1 compresse rivestite con film  
60 x 1 compresse rivestite con film  
90 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 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 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/029 14 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/030 30 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/031 56 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/032 60 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/040 90 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/033 100 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (perforato)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synjardy 12,5 mg/1.000 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****CONFEZIONI MULTIPLE – ASTUCCIO INTERMEDIO 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 x 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

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

100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 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

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ETICHETTA DELLA PELLICOLA CHE AVVOLGE LA CONFEZIONE MULTIPLA (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 comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 60 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 90 x 1 compresse rivestite con film.

Confezione multipla comprendente 2 confezioni, ognuna contenente 100 x 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 x 60 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 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. 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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### **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 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**

Synjardy è un medicinale antidiabetico che contiene due principi attivi: empagliflozin e metformina.

- Empagliflozin agisce bloccando una proteina nei reni chiamata co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). SGLT2 impedisce l'eliminazione del glucosio (zucchero) dal sangue attraverso l'urina favorendo il riassorbimento di glucosio nel sangue durante la filtrazione renale del sangue. Bloccando questa proteina, Synjardy rimuove il glucosio (zucchero nel sangue), il sodio (sale) e l'acqua dal sangue attraverso l'urina. In questo modo riduce i livelli di zucchero nel sangue, che sono troppo alti a causa del diabete di tipo 2.
- Metformina agisce in modo diverso per ridurre il livello di zucchero nel sangue, principalmente bloccando la produzione di glucosio nel fegato.

Synjardy viene usato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per trattare il diabete di tipo 2 nei pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 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 prese con compresse distinte. Per evitare il 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 esercizi fisici consigliati dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

Che cos'è il diabete di tipo 2?

Il diabete di tipo 2 è una malattia legata ai geni e allo 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.

## 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 una funzione renale gravemente ridotta.
- se ha il diabete non controllato associato, ad esempio, a iperglicemia grave (alti livelli 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 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) 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 quantità eccessive di alcol, quotidianamente o in modo saltuario (vedere il paragrafo "Synjardy e alcol").

### Avvertenze e precauzioni

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

- per conoscere quali misure può adottare per prevenire la disidratazione.
- se ha il "diabete di tipo 1": questo tipo di diabete normalmente insorge in età giovanile e significa che il suo pancreas non produce insulina.
- se manifesta una rapida perdita di peso, sensazione di nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respirazione rapida e profonda, stato confusionale, sonnolenza o stanchezza insolite, alito dall'odore dolciastro, un sapore 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. Questi sintomi potrebbero indicare la presenza di "chetoacidosi diabetica", un problema 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 75 anni o più, dato che l'aumento della quantità di urina dovuto all'assunzione del medicinale può modificare l'equilibrio dei liquidi nel suo organismo e aumentare il rischio di disidratazione. I possibili sintomi sono elencati al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati", alla voce "disidratazione".

- se ha 85 anni o più, perché in questo caso non deve prendere Synjardy.
- 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.

### **Rischio di acidosi lattica**

Synjardy può causare un effetto indesiderato molto raro ma molto grave chiamato acidosi lattica, in particolare se i reni non funzionano correttamente. Il rischio di sviluppare acidosi lattica è maggiore in presenza 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 l'acidosi lattica 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

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

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.

Durante il trattamento con Synjardy, il medico controllerà il funzionamento 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**

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni, perché non è stato studiato in questi pazienti.

### **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 durante l'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 dei reni, 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 “Possibili effetti indesiderati”.
- altri medicinali che abbassano la quantità di zucchero nel sangue, ad esempio l’insulina o un medicinale con “sulfanilurea”. Il medico potrà abbassare la dose di questi medicinali per evitare che il livello di zucchero nel sangue diventi eccessivamente basso (ipoglicemia).
- cimetidina, un medicinale usato per trattare problemi allo stomaco.
- broncodilatatori (beta-2-agonisti) usati per trattare l’asma.
- corticosteroidi (per bocca, con iniezione o per inalazione) usati per trattare l’inflammatione in caso di asma e artrite.
- medicinali utilizzati per il trattamento del dolore e dell’inflammatione (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”).

### **Synjardy con 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 chiedi 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 dannoso 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 o di usare macchinari.

L’assunzione di questo medicinale in associazione con medicinali chiamati sulfaniluree o con insulina può abbassare troppo 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 di 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 ha la funzione renale ridotta, il medico le potrà prescrivere una dose più bassa.

### **Come prendere questo medicinale**

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

Il medico può prescrivere Synjardy in associazione a 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 le dosi per controllare il livello di zucchero nel sangue.

La dieta e l'esercizio fisico possono aiutare l'organismo ad utilizzare meglio gli zuccheri contenuti nel sangue. È importante continuare il programma di dieta ed esercizio fisico raccomandato 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 appena si 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. 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.

**Si rivolga immediatamente al medico o all'ospedale più vicino se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:**

### **Acidosi lattica, osservata molto raramente (può manifestarsi fino a 1 persona su 10.000)**

Synjardy può causare un effetto indesiderato molto raro ma molto grave chiamato acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). 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, "Avvertenze e precauzioni"):

- livelli aumentati di corpi chetonici nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- sensazione di nausea o vomito
- dolore allo stomaco
- sete eccessiva
- respirazione rapida e profonda
- stato confusionale
- sonnolenza o stanchezza insolite
- alito dall'odore dolciastro, un sapore 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 zuccheri 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), frequenza molto comune (può manifestarsi in 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 aumentato. I sintomi di riduzione 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 i 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, frequenza comune (può manifestarsi 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, ma possono anche indicare un'infezione delle vie urinarie. Se nota un aumento di questi sintomi deve rivolgersi al medico.

**Disidratazione, frequenza non comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)**

I sintomi della disidratazione non sono specifici ma possono includere:

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

**Altri effetti indesiderati di Synjardy:**

Molto comune

- nausea, vomito
- diarrea o dolore allo stomaco
- mancanza di appetito

#### Comune

- infezione genitale da lieviti (candidosi)
- aumento della quantità di urina oppure stimolo ad urinare più spesso
- prurito
- cambiamenti del gusto
- sete
- gli esami del sangue possono mostrare variazioni dei livelli dei grassi nel sangue (colesterolo)

#### Non comune

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

#### Molto raro

- diminuzione dei livelli di vitamina B12 nel sangue
- anomalie negli esami di funzionalità epatica, infiammazione del fegato (epatite)
- arrossamento della pelle (eritema) o eruzione cutanea con prurito (orticaria)

#### **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
- Rivestimento con film: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E171), talco.  
Synjardy 5 mg/850 mg e Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse contiene anche ossido di ferro giallo (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg e Synjardy 12,5 mg/1.000 mg compresse contiene anche ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

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

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco-giallastro, ovali, biconvesse. Su un lato sono impressi "S5" e il logo Boehringer Ingelheim; sull'altro lato è impresso il numero "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 il numero "1000". La compressa è lunga 21,1 mm e larga 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco-rosato, ovali, biconvesse. Su un lato sono impressi "S12" e il logo Boehringer Ingelheim; sull'altro lato è impresso il numero "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 di colore marrone scuro-viola, ovali, biconvesse. Su un lato è impresso "S12" e il logo Boehringer Ingelheim; sull'altro lato è impresso il numero "1000". La compressa è lunga 21,1 mm e larga 9,7 mm.

Le compresse sono disponibili in blister perforati divisibili per dose unitaria in PVC/PVDC/alluminio, in confezioni da 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film e in confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da 60 x 1), 180 (2 confezioni da 90 x 1) e 200 (2 confezioni da 100 x 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 Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grecia

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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

**Allegato IV**  
**Conclusioni scientifiche**

## **Conclusioni scientifiche**

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) vengono utilizzati con la dieta e l'esercizio fisico nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, da soli o in combinazione con altri medicinali per il diabete.

Nel marzo 2016 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di canagliflozin ha informato l'EMA che, secondo lo studio clinico in corso (CANVAS) sugli eventi cardiovascolari (CV), sponsorizzato dal titolare stesso, è stato registrato un aumento di circa il doppio delle amputazioni di arti inferiori nei soggetti trattati con canagliflozin in confronto al placebo. Inoltre, da un'analisi dello studio renale in corso (CANVAS-R) con una popolazione analoga a quella dello studio CANVAS, è emerso uno squilibrio numerico per quanto riguarda i casi di amputazione.

Oltre alle informazioni ricevute dall'EMA, il Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) per gli studi CANVAS e CANVAS-R, che ha accesso a tutti i dati sulla sicurezza e sugli esiti CV dopo il loro smascheramento, ha raccomandato di proseguire lo studio, di intervenire per ridurre al minimo questo rischio potenziale e di informare adeguatamente i partecipanti in merito a tale rischio.

La Commissione europea (CE) ha avviato una procedura a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 del 15 aprile 2016; è stato richiesto al PRAC di valutare l'impatto sul rapporto rischi-benefici per i prodotti medicinali contenenti canagliflozin, al fine di stabilire se si tratti di un problema che riguarda anche gli altri medicinali della stessa classe, e di formulare una raccomandazione entro il 31 marzo 2017 che indichi se le autorizzazioni pertinenti all'immissione in commercio vadano mantenute, modificate, sospese o revocate e se sia necessario adottare misure provvisorie per garantire l'uso sicuro ed efficace di tali medicinali.

Il 2 maggio 2016 è stata divulgata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per informarli che, in una sperimentazione clinica con canagliflozin, è stata riscontrata un'incidenza due volte maggiore di amputazione degli arti inferiori (riguardanti principalmente le dita dei piedi); è stata inoltre sottolineata l'importanza della cura preventiva di routine del piede da raccomandare ai pazienti. La comunicazione invitava inoltre gli operatori sanitari a prendere in considerazione la sospensione del trattamento per i pazienti che sviluppano eventi prodromici all'amputazione.

Inoltre, secondo il PRAC non si può escludere un effetto di classe poiché tutti gli inibitori del SGLT2 presentano lo stesso meccanismo d'azione, non è noto il potenziale meccanismo che provoca un aumento del rischio di amputazione e, al momento, non è possibile individuare una causa sottostante specifica per i soli medicinali contenenti canagliflozin. Di conseguenza, il 6 luglio 2016 la CE ha richiesto di estendere la procedura attuale a tutti i prodotti autorizzati appartenenti alla classe degli inibitori del SGLT2.

## **Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC**

Dopo aver tenuto conto di tutti i dati disponibili, il PRAC era del parere che i dati in aumento sulle amputazioni negli studi CANVAS e CANVAS-R confermassero un incremento del rischio di amputazione per quanto riguarda canagliflozin; è improbabile che la differenza tra il rischio riscontrato con canagliflozin e quello riscontrato con il placebo sia un caso fortuito. Il PRAC ritiene inoltre che i dati riguardanti i casi di amputazione emersi dalle sperimentazioni cliniche e dai controlli successivi all'immissione in commercio per i medicinali contenenti dapagliflozin ed empagliflozin non siano disponibili in egual misura rispetto ai medicinali contenenti canagliflozin o che si siano verificate alcune limitazioni nella raccolta dei dati.

Il PRAC considera altresì che non sia attualmente possibile individuare una causa sottostante per gli squilibri osservati in merito al rischio di amputazione, che sarebbe specificamente attribuibile ai medicinali contenenti canagliflozin e non agli altri prodotti della classe. Tutti i medicinali della classe presentano infatti lo stesso meccanismo d'azione e non è stato confermato un meccanismo sottostante

specifico per canagliflozin. Pertanto, non è ancora chiaro il meccanismo d'azione che permetterebbe di capire quali pazienti siano a rischio.

Il PRAC ha osservato che, finora, l'aumento del rischio di amputazione è emerso soltanto con canagliflozin, ma è ancora in corso un ampio studio degli esiti cardiovascolari (DECLARE) relativo a dapagliflozin e non sono stati individuati sistematicamente casi di amputazione nel vasto studio (concluso) sugli esiti cardiovascolari condotto con empagliflozin (EMPA-REG). Per tale motivo non è possibile stabilire allo stato attuale se l'aumento del rischio di amputazione sia o non sia un effetto di classe.

Ne consegue che, dopo aver preso in considerazione tutti i dati presentati e alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei prodotti sopra elencati rimane favorevole, ma ha affermato che sono giustificate tanto le modifiche apportate alle informazioni sul prodotto di tutti gli inibitori del SGLT2 autorizzati che forniscono ulteriori ragguagli sul rischio di amputazione degli arti inferiori quanto le ulteriori attività di farmacovigilanza che devono riflettersi nell'RMP (piano di gestione del rischio). Si prevede che gli studi CANVAS e CANVAS-R e gli studi CREDENCE e DECLARE saranno completati rispettivamente nel 2017 e nel 2020. Dopo lo smascheramento, l'analisi finale di questi studi offrirà ulteriori informazioni sul rapporto rischi-benefici degli inibitori del SGLT2, in particolare per quanto riguarda il rischio di amputazioni degli arti inferiori.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per i prodotti elencati nell'allegato A;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione al rischio di amputazione degli arti inferiori nei pazienti trattati con gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) per il diabete mellito di tipo 2;
- il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili sull'amputazione nelle sperimentazioni CANVAS e CANVAS-R confermassero che il trattamento con canagliflozin potesse contribuire ad accrescere il rischio di amputazione degli arti inferiori, in particolare delle dita dei piedi;
- il PRAC è inoltre del parere che non sia ancora chiaramente individuabile un meccanismo d'azione che permetta di capire quali siano i pazienti a rischio;
- il PRAC ritiene che attualmente non sia possibile individuare una causa sottostante per gli squilibri osservati in merito al rischio di amputazione, che sarebbe specificamente attribuibile ai medicinali contenenti canagliflozin e non agli altri prodotti della classe;
- il PRAC ha osservato che i dati relativi ai casi di amputazione emersi dalle sperimentazioni cliniche e dai controlli successivi all'immissione in commercio per i medicinali contenenti dapagliflozin ed empagliflozin non sono disponibili in egual misura rispetto ai medicinali contenenti canagliflozin o che si sono verificate alcune limitazioni nella raccolta dei dati relativi a tali casi;
- pertanto, il PRAC ha ritenuto che il rischio possa costituire un possibile effetto di classe;
- poiché non è stato possibile individuare fattori di rischio specifici, a parte i fattori generali di rischio di amputazione che contribuiscono potenzialmente a tali casi, il PRAC ha raccomandato di fornire ai pazienti consigli generali per prevenire l'amputazione, come una cura preventiva di routine del piede e il mantenimento di un'adeguata idratazione;
- il PRAC è dunque dell'avviso che le informazioni sul prodotto debbano menzionare il rischio di amputazione degli arti inferiori per tutti i prodotti elencati nell'allegato A, con un'avvertenza rivolta agli operatori sanitari e ai pazienti che sottolinei l'importanza della cura preventiva di routine del piede. L'avvertenza riguardante canagliflozin comprende anche un invito a prendere in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento per i pazienti che sviluppino eventi prodromici all'amputazione. In relazione a canagliflozin, la menzione del rischio di amputazioni degli arti inferiori (principalmente le dita dei piedi) è stata inclusa fra le reazioni avverse nelle informazioni sul prodotto;
- il PRAC ritiene inoltre che sia necessario raccogliere informazioni supplementari sui casi di amputazione attraverso moduli di segnalazione adeguati per le sperimentazioni cliniche, questionari di follow-up per l'esperienza successiva all'immissione in commercio, il ricorso agli elenchi comuni di termini standard di MedDRA per eventi prodromici all'amputazione e

meta-analisi appropriate di grandi studi, inclusi quelli sugli esiti cardiovascolari. Tutti i piani di gestione del rischio devono essere aggiornati di conseguenza con un'opportuna variazione da presentare al più tardi entro un mese dalla decisione della Commissione europea.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei medicinali contenenti inibitori del SGLT2 identificati nell'allegato A rimane favorevole, purché siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e siano garantite ulteriori attività di farmacovigilanza che devono riflettersi nell'RMP.

Il PRAC ha quindi raccomandato, in quanto giustificata, la variazione delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali sopra elencati di cui all'allegato A, per i quali si riportano nell'allegato III alla raccomandazione del PRAC i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

### **Conclusioni generali**

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi-benefici resti favorevole per Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto descritte sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy.