

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

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

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

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

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

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

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

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

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Synjardy é indicado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos no tratamento de diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e do exercício

- em doentes insuficientemente controlados com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, em doentes insuficientemente controlados com metformina e estes medicamentos
- em doentes já tratados com a associação de empagliflozina e metformina em comprimidos separados.

Para os resultados de estudos respeitantes a associações, efeitos sobre o controlo glicémico e acontecimentos cardiovasculares, assim como as populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos com função renal normal ($TFGe \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

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

Em doentes insuficientemente controlados com metformina (em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes)

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

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

Em doentes que mudam de comprimidos de empagliflozina e metformina separados

Os doentes que mudam de comprimidos de empagliflozina (dose diária total de 10 mg ou 25 mg) e metformina separados para Synjardy devem receber a mesma dose diária de empagliflozina e de metformina que já estavam a tomar ou a dose terapêuticamente apropriada mais próxima de metformina (para dosagens disponíveis, ver secção 2).

Dose omissa

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

Populações especiais

Compromisso renal

A eficácia glicémica da empagliflozina depende da função renal. Para a redução do risco cardiovascular como terapêutica adjuvante ao tratamento padrão, deve utilizar-se uma dose de 10 mg de empagliflozina por dia, em doentes com uma TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² (ver Tabela 1). Dado que a eficácia da redução glicémica da empagliflozina é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave, se houver necessidade de controlo glicémico adicional, deverá considerar-se a adição de outros agentes anti-hiperglicemiantes.

Consulte a Tabela 1 para ver as recomendações para ajuste da dose, de acordo com a TFGe ou a ClCr.

A TFGe deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de evolução do compromisso renal e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Synjardy, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

Para recomendações de dosagem na população pediátrica, ver a subsecção de doentes pediátricos abaixo.

Tabela 1: Posologia para doentes adultos com compromisso renal^a

TFGe [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]	Metformina	Empagliflozina
≥60	A dose máxima diária é de 3000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Iniciar com 10 mg. Nos doentes que toleram 10 mg e que requerem um controlo adicional da glicemia, a dose pode ser aumentada para 25 mg.
De 45 a <60	A dose máxima diária é de 2000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	Iniciar com 10 mg. ^b Continuar com 10 mg nos doentes que já estejam a tomar empagliflozina.
De 30 a <45	A dose máxima diária é de 1000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	Iniciar com 10 mg. ^b Continuar com 10 mg nos doentes que já estejam a tomar empagliflozina. ^b
<30	A metformina está contraindicada.	Não se recomenda o uso de empagliflozina.

^a Ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2

^b doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida

Compromisso hepático

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

Idosos

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

População pediátrica

A dosagem deve ser individualizada com base no regime atual do doente, na eficácia e na tolerabilidade.

Se a empagliflozina for adicionada em doentes que já estejam a receber metformina, a dose de metformina deve manter-se igual à que o doente já está a tomar. A dose inicial recomendada de empagliflozina é de 5 mg duas vezes por dia (dose diária total de 10 mg). Nos doentes que toleram a empagliflozina 5 mg duas vezes por dia e que necessitam de controlo glicémico adicional, a dose pode ser aumentada para 12,5 mg duas vezes por dia (dose diária total de 25 mg).

Se os doentes mudarem de comprimidos separados de empagliflozina e metformina para Synjardy, deve manter-se a mesma dose diária de empagliflozina e metformina que já está a ser tomada ou a dose de metformina terapêuticamente adequada mais próxima.

A dose diária máxima recomendada de Synjardy é de 25 mg de empagliflozina e 2000 mg de metformina (ver informações gerais acima na secção 4.2).

Não existem dados disponíveis para crianças com TFG_e <60 ml/min/1,73 m² e crianças com menos de 10 anos de idade.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética) (ver secção 4.4).
- Pré-coma diabético.
- Insuficiência renal grave (TFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.2 e 4.4).
- Situações agudas passíveis de alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave, choque (ver secções 4.4 e 4.8).
- Doenças passíveis de causar hipoxia tecidual (sobretudo doença aguda ou agravamento de doença crónica), tais como: insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secções 4.2 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

A empagliflozina não deve ser utilizada em doentes com diabetes mellitus tipo 1 (ver “Cetoacidose diabética” na secção 4.4).

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, ocorre mais frequentemente com o agravamento agudo da função renal, doença cardiorrespiratória ou sépsis. Com o agravamento agudo da função renal dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se que se contacte um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINEs) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipoxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica, (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou prestadores de cuidados devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue, ($<7,35$), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos que apresentaram risco de vida e casos fatais, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo a empagliflozina. Em alguns casos, a condição apresentada foi atípica, tendo-se apenas observado um aumento moderado dos valores glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável de ocorrer CAD com doses mais elevadas de empagliflozina.

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

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

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para intervenções cirúrgicas major ou devido a doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de cetona nesses doentes. É preferível a medição dos níveis de cetona no sangue em vez de na urina. O tratamento com empagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

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

Foram observadas cetoacidose diabética prolongada e glicosúria prolongada com a empagliflozina. A cetoacidose diabética pode durar mais tempo após a descontinuação da empagliflozina do que o esperado com base na semivida plasmática (ver secção 5.2). Fatores independentes da empagliflozina, como a deficiência de insulina, podem estar envolvidos em períodos prolongados de cetoacidose diabética.

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

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

Synjardy não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1. Os dados de um programa de ensaios clínicos em doentes com diabetes tipo 1 demonstraram o aumento na frequência da ocorrência de CAD em doentes tratados com 10 mg e 25 mg de empagliflozina como adjuvante da insulina em comparação com o placebo.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só deve ser retomada pelo menos 48 horas após o procedimento, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Compromisso renal

Devido ao seu mecanismo de ação, a diminuição da função renal resulta numa redução da eficácia glicémica da empagliflozina. A empagliflozina/metformina é contraindicada em doentes com TFGe < 30 ml/min/1,73 m² e deve ser temporariamente interrompido na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

Monitorização da função renal

É recomendada a avaliação da função renal conforme se segue:

- antes de iniciar a terapêutica com empagliflozina/metformina e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos uma vez por ano (ver secção 4.2).
- antes de iniciar o tratamento com qualquer medicamento concomitante que possa ter um impacto negativo sobre a função renal.

Função cardíaca

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

Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento de uma cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Risco de depleção de volume

Devido ao mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode causar uma ligeira diminuição da tensão arterial (ver secção 5.1). É, portanto, necessária precaução em doentes para quem uma redução da tensão arterial, induzida pela

empagliflozina, possa constituir um risco, tais como doentes com patologia cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva com antecedentes de hipotensão, ou doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

No caso de doentes a tomar Synjardy em estados que possam originar perda de líquidos (p. ex., doença gastrointestinal), é recomendada uma monitorização rigorosa da volemia (p. ex., exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e dos eletrólitos. A interrupção temporária do tratamento com Synjardy deve ser considerada até que a perda de líquidos seja corrigida.

Idosos

O efeito da empagliflozina sobre a excreção urinária de glicose encontra-se associado a diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação. Os doentes com idade igual ou superior a 75 anos poderão estar em maior risco de sofrer depleção de volume. Assim, deve ser dada atenção especial ao volume ingerido em caso de administração concomitante com medicamentos que possam levar a depleção de volume (por ex. diuréticos, inibidores da ECA).

Infeções do trato urinário

Foram notificados casos pós-comercialização de infeções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite e urosepsis, em doentes tratados com empagliflozina (ver secção 4.8). A interrupção temporária do tratamento deve ser considerada em doentes com infeções complicadas do trato urinário.

Fasceíte necrotizante perineal (gangrena de Fournier)

Foram notificados casos raros de fasceíte necrotizante perineal (também designada por «gangrena de Fournier») em doentes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores do SGLT2, incluindo empagliflozina. É uma reação rara mas grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de uma combinação de sintomas: dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Tenha em atenção que a fasceíte necrotizante pode ser antecedida de infeção urogenital ou abscesso perineal. Em caso de suspeita de gangrena de Fournier, Synjardy deve ser interrompido e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Amputações dos membros inferiores

Observou-se um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (sobretudo de dedos dos pés) em estudos clínicos de longa duração com um outro inibidor do SGLT2. Não se sabe se tal observação se trata de um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina a ter com os pés.

Lesão hepática

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

Hematócrito elevado

Foi observada elevação do hematócrito no tratamento com empagliflozina (ver secção 4.8). Os doentes com elevações acentuadas do hematócrito devem ser monitorizados e investigados para detetar eventual doença hematológica subjacente.

Doença renal crónica

Existe experiência com a empagliflozina no tratamento da diabetes em doentes com doença renal crónica (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²), com e sem albuminúria. Os doentes com albuminúria poderão beneficiar mais do tratamento com a empagliflozina.

Análises laboratoriais da urina

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

Interferência com o ensaio 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o ensaio 1,5-AG uma vez que as medições de 1,5-AG não são fidedignas na avaliação do controlo glicémico em doentes tratados com inibidores do SGLT2. Recomenda-se a utilização de métodos alternativos para a monitorização do controlo glicémico.

Vitamina B12

A metformina poderá reduzir os níveis de vitamina B12. O risco de níveis baixos de vitamina B12 aumenta com doses crescentes de metformina, com a duração do tratamento e/ou em doentes com fatores de risco que se sabe causarem deficiência de vitamina B12. Em caso de suspeita de deficiência de vitamina B12 (tal como anemia ou neuropatia), os níveis séricos de vitamina B12 devem ser monitorizados. Poderá ser necessária uma monitorização periódica da vitamina B12 em doentes com fatores de risco para a deficiência de vitamina B12. A terapêutica com metformina deverá ser continuada enquanto for tolerada e não contraindicada, devendo ser fornecido tratamento corretivo apropriado para a deficiência de vitamina B12 de acordo com as diretrizes clínicas atuais.

População pediátrica

No ensaio DINAMO (ver secção 5.1), o perfil de segurança global em crianças e adolescentes foi semelhante ao perfil de segurança conhecido observado em doentes adultos e não se registaram diferenças relevantes entre o placebo e a empagliflozina relativamente às avaliações do crescimento ou à maturação sexual após 26 semanas de tratamento.

Não foi detetado qualquer efeito da metformina no crescimento e na puberdade durante estudos clínicos controlados com a duração de um ano, mas não existem dados a longo prazo sobre estes pontos específicos. Por conseguinte, recomenda-se um acompanhamento cuidadoso do efeito da metformina nestes parâmetros em crianças tratadas com metformina, especialmente em crianças pré-púberes.

Crianças dos 10 aos 12 anos de idade

Nos estudos sobre a metformina, apenas 15 doentes com idades compreendidas entre os 10 e os 12 anos de idade foram incluídos nos estudos clínicos controlados realizados em crianças e adolescentes.

O ensaio DINAMO incluiu 157 doentes e 91% estavam a tomar metformina como terapêutica de base, 25 destes doentes tinham entre 10 e 12 anos de idade.

Embora a eficácia e a segurança da metformina nestas crianças não tenha diferido da eficácia e segurança em crianças mais velhas e adolescentes, recomenda-se especial cuidado ao prescrever a crianças com idades compreendidas entre os 10 e os 12 anos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Empagliflozina

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A empagliflozina pode aumentar o efeito diurético das tiazidas e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

Insulina e secretagogos de insulina

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

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre a empagliflozina

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

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

O efeito da indução das UGT (p. ex., indução pela rifampicina ou fenitoína) sobre a empagliflozina não foi investigado. O tratamento concomitante com indutores conhecidos das enzimas UGT não é recomendado devido ao risco potencial de diminuição da eficácia. Se um indutor destas enzimas UGT tiver de ser coadministrado, é conveniente monitorizar o controlo glicémico a fim de avaliar a resposta a Synjardy.

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

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

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

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

Efeitos da empagliflozina sobre outros medicamentos

A empagliflozina poderá aumentar a excreção de lítio pelos rins e os níveis de lítio no sangue poderão diminuir. As concentrações séricas de lítio devem ser monitorizadas com maior frequência após o início da empagliflozina e respetivas alterações da dose. Encaminhe, por favor, o doente para o médico que prescreveu o lítio para proceder à monitorização da concentração sérica de lítio.

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

isoformas do CYP450 e da UGT com a empagliflozina e substratos destas enzimas administrados concomitantemente.

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

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

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

Metformina

Utilização concomitante não recomendada

Álcool

A intoxicação alcoólica aguda está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático

Transportadores de cationes orgânicos (OCT)

A metformina é um substrato dos dois transportadores OCT1 e OCT2. A coadministração da metformina com

- Inibidores do OCT1 (como o verapamilo) pode reduzir a eficácia da metformina.
- Indutores do OCT1 (como a rifampicina) pode aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina.
- Inibidores do OCT2 (como a cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pode diminuir a eliminação renal da metformina e, conseqüentemente, levar a um aumento da concentração plasmática da metformina.
- Inibidores do OCT1 e OCT2 (como o crizotinib, olaparib) pode alterar a eficácia e a eliminação renal da metformina.

Por conseguinte, aconselha-se precaução, especialmente em doentes com compromisso renal, quando estes medicamentos são coadministrados com a metformina, dado que a concentração plasmática da metformina pode aumentar. Se necessário, pode ter-se em consideração o ajuste da dose de metformina dado que os inibidores/indutores dos OCT podem alterar a eficácia da metformina (ver secções 4.2 e 4.4).

Agentes de contraste iodados

A utilização de metformina tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só deve ser retomada pelo menos 48 horas após o procedimento, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização regular da função renal.

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma ação hiperglicemiante intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com estes medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento antidiabético durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Insulina e secretagogos de insulina

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência nos ensaios clínicos foram hipoglicemia associada a insulina e/ou sulfonilureias e sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite). Relativamente aos efeitos indesejáveis dos componentes individuais, não se identificaram mais reações adversas nos ensaios clínicos com empagliflozina em terapêutica de associação com metformina.

Lista tabelar de reações adversas

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

Tabela 2: Lista tabelar de reações adversas (MedDRA) notificadas em estudos controlados com placebo e no âmbito da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
<i>Infeções e infestações</i>		Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais ^{1,2} Infeção do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepsis) ^{1,2}		Fasceíte necrotizante perineal (gangrena de Fournier) ^a	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureias ou insulina) ¹	Sede ² Diminuição/deficiência de vitamina B12 ^{3, a}		Cetoacidose diabética ^a	Acidose láctica ³
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Perturbações do paladar ³			
<i>Vasculopatias</i>			Depleção de volume ^{1,2, d}		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Sintomas gastrointestinais ^{3, 4}	Obstipação			
<i>Afeções hepatobiliares</i>					Anomalias dos testes da função hepática ³ Hepatite ³
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Prurido (generalizado) ^{2,3} Erupção cutânea	Urticária Angioedema		Eritema ³
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Micção aumentada ^{1, 2}	Disúria ²		Nefrite túbulo-intersticial
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento dos lípidos séricos ^{2,b}	Aumento do nível sanguíneo de creatinina/Diminuição da taxa de filtração glomerular ¹ Aumento do hematócrito ^{2,c}		

¹ Ver subsecções abaixo para informação adicional

² Reações adversas identificadas com empagliflozina em monoterapia

³ Reações adversas identificadas com metformina em monoterapia

⁴ Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem com mais frequência durante o início da terapêutica, desaparecendo espontaneamente na maioria dos casos.

^a Ver secção 4.4

^b Os aumentos percentuais médios face ao valor basal para a empagliflozina 10 mg e 25 mg versus o placebo foram, respetivamente, de 5,0% e 5,2% versus 3,7% para o colesterol total; 4,6% e 2,7% versus -0,5% para o colesterol-HDL; 9,1% e 8,7% versus 7,8% para o colesterol LDL; 5,4% e 10,8% versus 12,1% para os triglicérides.

^c As alterações médias face ao valor inicial para o hematócrito foram de 3,6% e 4,0% para a empagliflozina 10 mg e 25 mg, respetivamente, quando comparados com 0% para o placebo. No estudo EMPA-REG Outcome, os valores do hematócrito regressaram aos valores basais após um período de seguimento de 30 dias após a interrupção do tratamento.

^d Os dados agrupados dos ensaios da empagliflozina em doentes com insuficiência cardíaca (nos quais metade dos doentes tinha diabetes mellitus tipo 2) apresentaram uma frequência mais elevada de depleção de volume ("muito frequentes": 11,4% com empagliflozina versus 9,7% com placebo).

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

A frequência da hipoglicemia dependeu da terapêutica de base nos estudos respetivos e foi semelhante com empagliflozina e com placebo em terapêutica de associação com metformina, em terapêutica de associação com linagliptina e metformina, para a associação de empagliflozina com metformina em doentes sem tratamento anterior em comparação com os doentes tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais e como um adjuvante da terapêutica padrão. Foi observado um aumento da frequência quando a empagliflozina foi utilizada em terapêutica de associação com metformina e uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 16,1%; empagliflozina 25 mg: 11,5% e placebo: 8,4%), ou como terapêutica de associação com metformina e insulina (empagliflozina 10 mg: 31,3%; empagliflozina 25 mg: 36,2% e placebo: 34,7%).

Hipoglicemia grave (acontecimentos que exigem tratamento)

A frequência global de doentes com acontecimentos hipoglicémicos *major* foi baixa (< 1%) e semelhante com empagliflozina e com placebo em terapêutica de associação com metformina, e para a associação de empagliflozina com metformina em doentes sem tratamento anterior em comparação com os doentes tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais como adjuvante da terapêutica padrão. Os acontecimentos hipoglicémicos importantes ocorreram em 0,5%, 0% e 0,5% dos doentes tratados com empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg e com placebo quando utilizados em associação com metformina e insulina, respetivamente. Nenhum doente sofreu acontecimentos hipoglicémicos *major* na associação com metformina e uma sulfonilureia e em terapêutica de associação com linagliptina e metformina.

Infeção do trato urinário

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

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais

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

Foram notificados casos de fimose/fimose adquirida, concomitantemente com infeções genitais e, nalguns casos, foi necessária a circuncisão.

Micção aumentada

Tal como era de esperar devido ao seu mecanismo de ação, a micção aumentada (avaliada segundo os termos predefinidos, que incluem polaquíuria, poliúria e nictúria) foi observada com maior frequência em doentes tratados com metformina que receberam empagliflozina 10 mg (3,0%) e empagliflozina

25 mg (2,9%) em comparação com placebo (1,4%), em terapêutica de associação com metformina. A micção aumentada foi em geral de intensidade ligeira a moderada. A frequência de notificações de nictúria foi comparável entre placebo e empagliflozina (< 1%).

Depleção de volume

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

Aumento do nível sanguíneo de creatinina/Diminuição da taxa de filtração glomerular

As frequências globais dos doentes com aumento do nível sanguíneo de creatinina e com diminuição da taxa de filtração glomerular foram semelhantes entre a empagliflozina e o placebo em associação com metformina (o nível sanguíneo de creatinina aumentou: empagliflozina 10 mg 0,5%; empagliflozina 25 mg 0,1%; placebo 0,4%; a taxa de filtração glomerular diminuiu: empagliflozina 10 mg 0,1%; empagliflozina 25 mg 0%; placebo 0,2%).

Os aumentos iniciais da creatinina e as diminuições iniciais das taxas de filtração glomerular estimadas nos doentes tratados com empagliflozina como terapêutica de associação com metformina foram geralmente transitórias durante o tratamento contínuo, ou reversíveis após a interrupção do tratamento com o medicamento.

Nos doentes tratados com empagliflozina no estudo EMPA-REG OUTCOME observou-se, de forma consistente, uma descida inicial da TFGe (média: 3 ml/min/1,73 m²). Daí em diante, a TFGe foi mantida durante a continuação do tratamento. A TFGe média voltou para os valores iniciais após a descontinuação do tratamento, o que sugere que poderão ser alterações hemodinâmicas agudas a desempenhar um papel nestas alterações da função renal.

População pediátrica

No ensaio DINAMO, foram tratadas 157 crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes tipo 2, entre as quais 52 doentes receberam empagliflozina, 52 doentes receberam linagliptina e 53 doentes receberam placebo (ver secção 5.1). Durante a fase controlada com placebo, a reação adversa ao medicamento mais frequente foi a hipoglicemia (empagliflozina 10 mg e 25 mg, agrupados: 23,1%; placebo: 9,4%). Nenhum destes acontecimentos foi grave ou exigiu assistência.

De modo geral, o perfil de segurança em crianças foi semelhante ao perfil de segurança em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Empagliflozina

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

Metformina

Não foi observada hipoglicemia com doses de metformina até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica nestas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem causar acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital (ver secções 4.4 e 4.5).

Terapêutica

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Empagliflozina

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

A empagliflozina melhora o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2 ao reduzir a reabsorção renal da glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicurético depende da glicemia e da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). A inibição do SGLT2 em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia leva a um excesso de excreção de glicose na urina. Para além disso, o início da empagliflozina aumenta a excreção de sódio, resultando numa diurese osmótica e diminuição do volume intravascular.

Em doentes com diabetes tipo 2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e é contínua ao longo do intervalo posológico de 24 horas. O aumento

da excreção urinária de glicose manteve-se até ao final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média de aproximadamente 78 g/dia com empagliflozina 25 mg. Este aumento da excreção urinária de glicose provocou uma redução imediata dos níveis plasmáticos de glicose em doentes com diabetes tipo 2.

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

Metformina

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

A metformina pode atuar através de 3 mecanismos:

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Tanto a melhoria do controlo glicémico como a redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares são parte integrante do tratamento da diabetes tipo 2.

A eficácia glicémica e os resultados cardiovasculares foram avaliados num total de 10.366 doentes com diabetes tipo 2, que foram tratados em 9 estudos clínicos, de pelo menos 24 semanas de duração, com dupla ocultação e controlados com placebo ou com controlo ativo; destes, 2.950 doentes receberam empagliflozina 10 mg e 3.701 receberam empagliflozina 25 mg como terapêutica de associação com metformina. Destes, 266 ou 264 doentes foram tratados com empagliflozina 10 mg ou 25 mg como associação à metformina e insulina, respetivamente.

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

como adjuvante da terapêutica padrão diminuiu a mortalidade cardiovascular nos doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.

Empagliflozina em terapêutica de associação com metformina, sulfonilureia e pioglitazona

A empagliflozina utilizada em terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, ou pioglitazona com ou sem metformina resultou em reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) da HbA1c e do peso corporal, em comparação com o placebo (Tabela 3). Adicionalmente, resultou numa redução clinicamente significativa da GPJ e da tensão arterial sistólica e diastólica, em comparação com o placebo.

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

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos de 24 semanas controlados com placebo

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

N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (média)	76,23	77,08	77,50

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

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

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

¹ Média ajustada ao valor inicial

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

³ LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

* valor de $p < 0,0001$

** valor de $p < 0,01$

Empagliflozina em associação com metformina em doentes sem tratamento anterior

Efetuiu-se um estudo de desenho factorial, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e a segurança de empagliflozina em doentes sem tratamento anterior. O tratamento com empagliflozina em associação com metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1000 mg; 12,5 mg e 500 mg, e 12,5 mg e 1000 mg administrados duas vezes ao dia) resultou em melhorias estatisticamente significativas da HbA1c (Tabela 4) e conduziu a reduções maiores da GPJ (em comparação com os componentes individuais) e do peso corporal (em comparação com metformina).

Tabela 4: Resultados de eficácia às 24 semanas comparando empagliflozina em associação com metformina com os componentes individuais^a

	Empagliflozina 10 mg ^b			Empagliflozina 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Sem Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Sem Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Basal (média)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Varição face a valor basal ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparação com empa (IC 95%) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Comparação com met (IC 95%) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozina

¹ média ajustada em função do valor basal

^a As análises foram realizadas sobre o conjunto completo de análise (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (OC)

^b Administrada diariamente em duas doses iguais quando administrada em conjunto com metformina

^c Administrada diariamente em duas doses iguais

*p<0,0062 para HbA1c

Empagliflozina em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina

Nos doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg, o tratamento, tanto com empagliflozina 10 mg como com 25 mg, resultou em reduções estatisticamente significativas (<0,0001) da HbA1c e do peso corporal em comparação com placebo (Tabela 5). Além disso, resultou em diminuições clinicamente significativas da GPJ e da pressão arterial sistólica e diastólica em comparação com placebo.

Tabela 5: Resultados de eficácia de um estudo de 24 semanas controlado com placebo em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg

Terapêutica de associação com metformina e linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozina⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valor inicial (média)	7,96	7,97	7,97
Varição em relação ao valor inicial ¹	0,14	-0,65	-0,56
Diferença relativamente ao placebo (IC 95%)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Doentes (%) que atingiram uma HbA1c <7% com valor inicial de HbA1c ≥7%²			
N	106	109	110
Peso corporal (kg)³			
Valor inicial (média)	82,3	88,4	84,4
Varição em relação ao valor inicial ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Diferença relativamente ao placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
TAS (mmHg)⁴			
Valor inicial (média)	130,1	130,4	131,0
Varição em relação ao valor inicial ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Diferença relativamente ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Média ajustada ao valor inicial

² Não avaliada quanto à significância estatística; não fez parte do procedimento sequencial de análise para os resultados finais

³ O modelo MMRM aplicado ao FAS (OC) incluiu a HbA1c inicial, a TFG_e (MDRD) inicial, a região geográfica, a consulta, o tratamento e a interação entre consulta e tratamento. Quanto ao peso, incluiu-se o peso inicial.

⁴ O modelo MMRM incluiu a TAS inicial e a HbA1c como covariáveis lineares e a TFG_e inicial, a região geográfica, o tratamento, a consulta e a interação entre consulta e tratamento como efeitos fixos.

⁵ Os doentes aleatoriamente atribuídos ao grupo placebo estavam a ser tratados com placebo e linagliptina 5 mg com metformina de base

⁶ Os doentes aleatoriamente atribuídos aos grupos de empagliflozina 10 mg ou 25 mg estavam a ser tratados com empagliflozina 10 mg ou 25 mg e linagliptina 5 mg com metformina de base

* valor de p<0,0001

Num subgrupo pré-especificado de doentes com HbA1c inicial igual ou superior a 8,5%, a redução da HbA1c em relação ao valor basal foi de -1,3% com empagliflozina 10 mg ou 25 mg às 24 semanas (p<0,0001) em comparação com placebo.

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

Num estudo que comparou a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg *versus* glimepirida (até 4 mg por dia) em doentes com controlo glicémico inadequado com metformina em monoterapia, o tratamento diário com empagliflozina originou uma redução superior da HbA1c (Tabela 6), e uma redução clinicamente significativa da GPJ, em comparação com a glimepirida. O tratamento diário

com empagliflozina resultou numa redução estatisticamente significativa do peso corporal e da tensão arterial sistólica e diastólica e numa menor proporção de doentes com episódios hipoglicémicos, em comparação com a glimepirida, com significado estatístico (2,5% para empagliflozina, 24,2% para glimepirida, $p < 0,0001$).

Tabela 6: Resultados de eficácia à 104ª semana, num estudo controlado com comparador ativo, que comparou a empagliflozina com a glimepirida em associação com metformina^a

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

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

^b Até 4 mg de glimepirida

¹ Média ajustada ao valor inicial

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

³ LOCF, valores após resgate anti-hipertensivo ignorados

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

** valor de $p < 0,0001$

Associação à terapêutica com insulina

Empagliflozina em terapêutica de associação com doses múltiplas diárias de insulina

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

À 18ª semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c, em comparação com o placebo (Tabela 7).

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

Tabela 7: Resultados de eficácia às 18^a e 52^a semanas num estudo controlado com placebo de empagliflozina em associação com múltiplas doses diárias de insulina, com terapêutica concomitante com metformina

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

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

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

¹ Média ajustada ao valor inicial

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

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

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

** valor de $p < 0,005$

Empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal

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

À 18.^a semana, a empagliflozina proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c. Uma maior proporção de doentes tratados com empagliflozina e com valor inicial de HbA1c $\geq 7,0\%$ atingiu o objetivo para a HbA1c de < 7% em comparação com placebo (Tabela 8).

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

Tabela 8: Resultados de eficácia às 18^a e 78^a semanas, num estudo controlado com placebo de empagliflozina em terapêutica de associação com insulina basal com metformina^a

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

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

¹ média ajustada ao valor inicial

* valor de $p < 0,0001$

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

Empagliflozina e linagliptina como terapêutica de associação com metformina

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

kg e variação percentual. Uma maior proporção de doentes com valor inicial de HbA1c $\geq 7,0\%$ e tratados com empagliflozina mais linagliptina atingiram o objetivo para a HbA1c de $< 7\%$ em comparação com a linagliptina 5 mg. As reduções clinicamente significativas da HbA1c mantiveram-se durante 52 semanas.

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

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

Resultados cardiovasculares

O estudo EMPA-REG OUTCOME, em dupla ocultação controlado por placebo, comparou as doses agrupadas de empagliflozina 10 mg e 25 mg com placebo, como adjuvante da terapêutica padrão em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. No total, foram tratados 7.020 doentes (empagliflozina 10 mg: 2.345; empagliflozina 25 mg: 2.342; placebo: 2.333) e seguidos, em média, durante 3,1 anos. A idade média foi de 63 anos, a HbA1c média foi de 8,1% e 71,5% eram do sexo masculino. No início, 74% dos doentes estavam a ser tratados com metformina, 48% com insulina e 43% com uma sulfonilureia. Cerca de metade dos doentes (52,2%) tinham uma TFGe de 60-90 ml/min/1,73 m²; 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m² e 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m².

À semana 12, foi observada uma melhoria da média ajustada (EP) na HbA1c quando comparada com a basal de 0,11% (0,02) no grupo do placebo e 0,65% (0,02) e 0,71% (0,02) nos grupos de empagliflozina 10 mg e 25 mg. Após as primeiras 12 semanas, o controlo glicémico foi otimizado de forma independente do tratamento sob investigação. Assim, o efeito encontrava-se atenuado à semana 94, com uma melhoria da média ajustada (EP) da HbA1c de 0,08% (0,02) no grupo do placebo, e 0,50% (0,02) e 0,55 (0,02) nos grupos da empagliflozina 10 mg e 25 mg.

A empagliflozina foi superior ao placebo na prevenção do *endpoint* principal composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal e acidente vascular cerebral não-fatal. Este efeito do tratamento deveu-se a uma redução significativa na morte cardiovascular sem alterações significativas no enfarte do miocárdio não-fatal e no acidente vascular cerebral não-fatal. A diminuição da morte cardiovascular foi comparável entre a empagliflozina 10 mg e 25 mg (Figura 1) e confirmada pela melhoria da sobrevivência global (Tabela 9). O efeito da empagliflozina no parâmetro de avaliação principal composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal foi bastante independente do controlo glicémico ou da função renal (TFGe) e, geralmente, consistente nas categorias da TFGe até uma TFGe de 30 ml/min/1,73 m² no estudo EMPA-REG OUTCOME.

A eficácia na prevenção da mortalidade cardiovascular não foi estabelecida de forma conclusiva em doentes que estavam a utilizar empagliflozina concomitantemente com inibidores da DPP-4 ou em doentes de etnia negra, uma vez que a representação destes grupos no estudo EMPA-REG OUTCOME foi limitada.

Tabela 9: Efeito do tratamento no *endpoint* principal composto, nos seus componentes e na mortalidade^a

	Placebo	Empagliflozina ^b
N	2.333	4.687
Tempo até ao primeiro acontecimento de morte CV, EM não-fatal, ou AVC não-fatal) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valor de p para superioridade		0,0382
Morte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valor de p		<0,0001
EM não-fatal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valor de p		0,2189
AVC não-fatal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valor de p		0,1638
Mortalidade global N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valor de p		<0,0001
Mortalidade não-CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard Ratio</i> vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, EM = enfarte do miocárdio

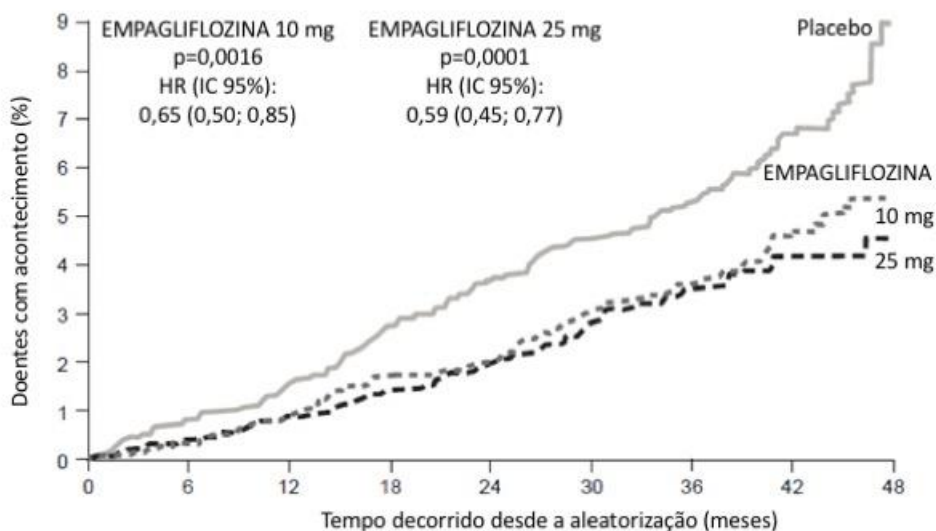
^a Conjunto tratado (CS), ou seja, os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo

^b Doses agrupadas de empagliflozina: 10 mg e 25 mg

* Uma vez que os dados do ensaio clínico foram incluídos numa análise intercalar, aplicou-se um intervalo de confiança bilateral de 95,02% que corresponde a um valor de p inferior a 0,0498 para a significância.

Figura 1 Tempo até à ocorrência de morte cardiovascular no estudo EMPA-REG OUTCOME

Doses individuais de empagliflozina versus placebo



N.º em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZINA 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZINA 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

Insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização

No estudo EMPA-REG OUTCOME, a empagliflozina reduziu o risco de insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização em comparação com o placebo (empagliflozina 2,7%; placebo 4,1%; RR de 0,65; IC 95% de 0,50; 0,85).

Nefropatia

No estudo EMPA-REG OUTCOME, a RR foi de 0,61 (IC 95% de 0,53; 0,70) para empagliflozina (12,7%) vs placebo (18,8%) em relação ao tempo até ao primeiro acontecimento nefropático .

Para além disso, a empagliflozina demonstrou uma ocorrência mais elevada (RR de 1,82; IC 95% de 1,40; 2,37) de normo- ou micro-albuminúria (49,7%) mantida, em doentes com macro-albuminúria no início do tratamento em comparação com o placebo (28,8%).

Glicemia pós-prandial de 2 horas

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

Doentes com valor inicial de HbA1c \geq 9%

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

Peso corporal

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

Tensão arterial

A eficácia e segurança da empagliflozina foram avaliadas num estudo com dupla ocultação e controlado com placebo, com a duração de 12 semanas, em doentes com diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, submetidos a terapêutica com diferentes antidiabéticos e até 2 anti-hipertensores. O tratamento com empagliflozina uma vez por dia originou uma melhoria estatisticamente significativa da HbA1c e da tensão arterial sistólica e diastólica média ao longo de 24 horas, medida através de monitorização da tensão arterial em ambulatório (Tabela 10). O tratamento com empagliflozina causou diminuição da TAS e TAD, na posição sentada.

Tabela 10: Resultados de eficácia à 12ª semana, num estudo controlado com placebo de empagliflozina, em doentes com diabetes tipo 2 e tensão arterial não controlada^a

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

^a Conjunto completo de análise (FAS)

¹ LOCF, valores após terapêutica de resgate antidiabética ignorados

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

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

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

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

* valor de $p < 0,0001$

** valor de $p < 0,001$

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

Metformina

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

- uma redução significativa do risco absoluto de quaisquer complicações relacionadas com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* apenas dieta (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p= 0,0023$, e *versus* os grupos da sulfonilureia e da insulina em monoterapia combinados (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p= 0,0034$,
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos, apenas dieta 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos, $p= 0,017$,

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Synjardy em todos os subgrupos da população pediátrica, desde o nascimento até menos de 10 anos de idade, com diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). A eficácia e segurança clínicas da empagliflozina (10 mg com um possível aumento da dose para 25 mg) e linagliptina (5 mg) uma vez por dia foram estudadas em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 num estudo controlado com placebo (DINAMO) durante 26 semanas, com um período de extensão da segurança até 52 semanas. As terapêuticas de base como adjuvantes da dieta e do exercício incluíram a metformina (51%), uma associação de metformina e insulina (40,1%), insulina (3,2%) ou nenhuma (5,7%).

A alteração média ajustada na HbA1c na semana 26 entre empagliflozina (N = 52) e placebo (N = 53) de -0,84% foi clinicamente significativa e estatisticamente significativa (IC de 95% -1,50, -0,19; $p = 0,0116$). Além disso, o tratamento com empagliflozina *versus* placebo resultou numa alteração média ajustada clinicamente significativa na GPJ de -35,2 mg/dl (IC de 95% -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)]. Estas alterações foram de -0,76% (IC 95% -1,45%; -0,08%) para a HbA1c e de -38,28 mg/dL (IC 95%: -60,47 a -16,10) para a GPJ, no subgrupo da metformina (N = 48 empagliflozina, N = 47 placebo).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Synjardy

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

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

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

Empagliflozina

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina foi extensivamente caracterizada em voluntários saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. Após administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem num t_{max} mediano de 1,5 horas após a administração. Após a C_{max} , as concentrações plasmáticas diminuíram de forma bifásica, com uma fase de rápida distribuição e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC e a C_{max} plasmáticas médias no estado estacionário foram de 1.870 nmol.h/l e de 259 nmol/l, com empagliflozina 10 mg, e de 4.740 nmol.h/l e de 687 nmol/l com empagliflozina 25 mg, uma vez por dia. A exposição sistémica

à empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado estacionário da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear ao longo do tempo. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e doentes com diabetes tipo 2.

A farmacocinética de 5 mg de empagliflozina duas vezes por dia e de 10 mg de empagliflozina uma vez por dia foi comparada em indivíduos saudáveis. A exposição global (AUC_{ss}) à empagliflozina durante um período de 24 horas com empagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia foi semelhante a empagliflozina 10 mg administrada uma vez por dia. Como esperado, a empagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia, em comparação com 10 mg de empagliflozina uma vez por dia, resultou numa C_{max} inferior e em concentrações plasmáticas mínimas de empagliflozina mais elevadas (C_{min}).

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Populações especiais

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina < 30 - < 90 ml/min) e em doentes com insuficiência renal/doença renal terminal (DRT), a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de

empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com compromisso renal moderado e insuficiência renal/DRT quando comparados com doentes com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com compromisso renal ligeiro e grave quando comparados com indivíduos com função renal normal. A análise farmacocinética populacional mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a diminuição da depuração da creatinina, originando um aumento da exposição ao fármaco.

Compromisso hepático

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

Índice de Massa Corporal

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

Sexo

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

Raça

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

Idosos

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

População pediátrica

Um estudo pediátrico de Fase I examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica da empagliflozina (5 mg, 10 mg e 25 mg) em crianças e adolescentes com ≥ 10 a < 18 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as que foram observadas em indivíduos adultos.

Um estudo pediátrico de fase 3 examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica (alteração da HbA1c em relação ao valor no início do estudo) da empagliflozina 10 mg, com um possível aumento da dose para 25 mg, em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2. A relação exposição-resposta observada foi globalmente comparável em adultos e crianças e adolescentes. A administração oral da empagliflozina resultou numa exposição no intervalo observado em doentes adultos.

As médias geométricas das concentrações mínimas observadas e as médias geométricas das concentrações 1,5 horas após a administração no estado estacionário foram de 26,6 nmol/l e 308 nmol/l com a empagliflozina 10 mg, uma vez por dia, e de 67,0 nmol/l e 525 nmol/l com a empagliflozina 25 mg, uma vez por dia.

Metformina

Absorção

Após uma dose oral de metformina, o T_{max} é atingido em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou de 850 mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%. Após a administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. Assume-se

que a farmacocinética da absorção da metformina não é linear. Nas doses e posologias recomendadas para a metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas em 24 a 48 horas e, no geral, são inferiores a 1 micrograma/ml. Em ensaios clínicos controlados, as concentrações plasmáticas máximas de metformina (C_{max}) não excederam os 5 microgramas/ml, mesmo nas doses máximas.

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Empagliflozina e metformina

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

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

Empagliflozina

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

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

A empagliflozina não é genotóxica.

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

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

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

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

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

Metformina

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

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

Núcleo do comprimido

Amido de milho
Copovidona (valor nominal de K 28)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Macrogol 400
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

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

Núcleo do comprimido

Amido de milho
Copovidona (valor nominal de K 28)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Macrogol 400
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters unidos e perfurados em PVC/PVDC/alumínio.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012
EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

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

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2015

Data da última renovação: 01 de abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
França

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 180 (2 embalagens de 90 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100 x 1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 180 (2 embalagens de 90 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100 x 1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 180 (2 embalagens de 90 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100 x 1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR NAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS – INCLUINDO A “BLUE BOX” – 12,5 mg/1.000 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

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

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

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

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 180 (2 embalagens de 90 x 1) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100 x 1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

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

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Synjardy e para que é utilizado

O que é Synjardy

Synjardy contém duas substâncias ativas, empaglifozina e metformina. Ambas pertencem a um grupo de medicamentos denominado “antidiabéticos orais”. Estes medicamentos são tomados por via oral para tratar a diabetes tipo 2.

O que é a diabetes tipo 2?

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

Como funciona Synjardy

A empaglifozina pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores do cotransportador sódio–glicose 2 (SGLT2). Funciona através do bloqueio da proteína SGLT2 nos rins. Isto faz com que o açúcar no sangue (glicose) seja eliminado na urina. A metformina tem uma forma diferente de baixar os níveis de açúcar no sangue, funcionando sobretudo através da inibição da produção de glicose no fígado.

Assim, Synjardy baixa a quantidade de açúcar no seu sangue. Este medicamento também ajuda a prevenir doenças cardíacas.

Para que é utilizado Synjardy

- Synjardy é adicionado à dieta e ao exercício para tratar a diabetes tipo 2, em doentes adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos, cuja diabetes não se consegue controlar pela

adição só de metformina ou pela adição de metformina com outros medicamentos para a diabetes.

- Synjardy também pode ser combinado com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. Esses outros medicamentos podem ser medicamentos tomados por via oral ou administrados por injeção, como por exemplo a insulina.
- Além disso, Synjardy pode ser utilizado em alternativa à toma de empagliflozina e de metformina em comprimidos separados. Para evitar uma sobredosagem, não continue a tomar os comprimidos de empagliflozina e metformina em separado se estiver a tomar este medicamento.

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Synjardy

Não tome Synjardy

- se tem alergia à empagliflozina, à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se tiver estado em pré-coma diabético;
- se tiver problemas graves nos rins. O seu médico poderá limitar a sua dose diária ou pedir-lhe que tome um medicamento diferente (ver também secção 3, “Como tomar Synjardy”).
- se tiver uma infeção grave, por exemplo, uma infeção que afete os pulmões, o sistema brônquico ou os rins. As infeções graves podem provocar problemas renais, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver “Advertências e precauções”);
- se o seu corpo tiver perdido bastante água (desidratação), por exemplo, devido a diarreia prolongada ou grave ou se tiver vomitado várias vezes seguidas. A desidratação pode provocar problemas dos rins, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver “Advertências e precauções”);
- se está a receber tratamento para a insuficiência cardíaca aguda ou se teve recentemente um enfarte do miocárdio, se tem problemas graves de circulação (como “choque”) ou se tem dificuldades respiratórias. Estas situações podem fazer com que o oxigénio não seja transportado para os tecidos, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”);
- se tiver problemas no fígado;
- se beber grandes quantidades de álcool, seja todos os dias ou de vez em quando (ver secção “Synjardy com álcool”).

Advertências e precauções

Risco de acidose láctica

Synjardy pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de desenvolver acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças cardíacas agudas graves).

Se alguma destas situações descritas em cima for aplicável a si, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Synjardy durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Synjardy e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

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

- se tiver uma perda rápida de peso, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dores de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço involuntários, hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor, contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo e pare de tomar este medicamento até novas indicações do seu médico. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética”- um problema raro, mas grave, por vezes com perigo de vida, que se pode ter com a diabetes devido a níveis elevados de “corpos cetónicos” na urina ou no sangue, detetados nos exames de laboratório. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode aumentar com o jejum prolongado, o consumo excessivo de álcool, a desidratação, reduções súbitas da dose de insulina ou uma necessidade maior de insulina devido a uma grande cirurgia ou a uma doença grave.
- se tiver “diabetes tipo 1” – este tipo de diabetes normalmente surge na juventude e o corpo não produz nenhuma insulina. Não deve tomar Synjardy se tem diabetes tipo 1;
- pode estar em risco de desidratação, por exemplo:
 - se se sentir enjoado, tiver diarreia ou febre ou se for incapaz de comer ou beber
 - se estiver a tomar medicamentos que aumentam a produção de urina [diuréticos] ou que baixam a tensão arterial
 - se tiver 75 anos de idade ou mais

Os possíveis sinais encontram-se indicados na secção 4 sob “desidratação”. O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar Synjardy até que recupere a fim de evitar a perda de demasiados fluidos corporais. Pergunte sobre formas de evitar a desidratação.

- se tiver uma infeção grave do rim ou das vias urinárias acompanhada de febre. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Synjardy até que esteja recuperado;
- se tiver de ser submetido a um exame com agentes de contraste iodados (como radiografia ou tomografia). Para mais informação, ver “Outros medicamentos e Synjardy”.

Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, vermelhidão ou inchaço nos órgãos genitais ou na área entre os órgãos genitais e o ânus com febre ou sensação de mal-estar geral. Estes sintomas podem ser um sinal de uma infeção rara mas grave, ou até potencialmente fatal, denominada fasceíte necrotizante perineal ou gangrena de Fournier, que destrói o tecido abaixo da pele. A gangrena de Fournier tem que ser imediatamente tratada.

Cirurgia

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Synjardy durante a intervenção e por algum tempo depois deste procedimento. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Synjardy.

Função renal

Durante o tratamento com Synjardy, o seu médico vai avaliar a sua função renal pelo menos uma vez por ano ou mais frequentemente se for idoso ou se a sua função renal se tiver agravado.

Cuidados com os pés

Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante examinar os seus pés com regularidade e cumprir quaisquer outros conselhos que o seu profissional de saúde lhe dê relativamente aos cuidados a ter com os pés.

Glicose na urina

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

Crianças e adolescentes

Synjardy pode ser utilizado em crianças com idade igual ou superior a 10 anos para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

Devido aos dados limitados, recomenda-se cuidado quando utilizado em crianças com idades compreendidas entre os 10 e os 12 anos.

Não existem dados disponíveis em crianças com menos de 10 anos de idade.

Outros medicamentos e Synjardy

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de uma solução de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Synjardy antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Synjardy.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Synjardy. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos), pois Synjardy pode aumentar o risco de perder demasiados líquidos. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Synjardy. Os possíveis sinais de que o seu organismo está a perder demasiados líquidos encontram-se na secção 4.
- outros medicamentos que reduzam a quantidade de açúcar no sangue, tais como insulina ou uma “sulfonilureia”. O seu médico poderá querer diminuir a dose destes outros medicamentos para evitar que os seus níveis de açúcar no sangue fiquem demasiado baixos (hipoglicemia).
- medicamentos que podem alterar a quantidade de metformina no seu sangue, especialmente se tiver uma função renal diminuída (como o verapamilo, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib, olaparib).
- broncodilatadores (beta-2-agonistas) utilizados para tratar a asma.
- corticosteroides (tomados por via oral, em injeção ou inalados), que são utilizados para tratar a inflamação em doenças como a asma e a artrite.
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)
- medicamentos que contenham álcool (ver secção “Synjardy com álcool”).
- agentes de contraste iodados (medicamentos utilizados durante as radiografias, ver secção “Advertências e precauções”).
- se estiver a tomar lítio porque Synjardy pode diminuir a quantidade de lítio no seu sangue.

Synjardy com álcool

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Synjardy, uma vez que isso pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

Gravidez e amamentação

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

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

3. Como tomar Synjardy

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

Qual a quantidade a tomar

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

A dose recomendada é de um comprimido duas vezes por dia. Normalmente, o médico irá iniciar o tratamento com Synjardy receitando o comprimido cuja dosagem forneça a mesma dose de metformina que já está a tomar (850 mg ou 1.000 mg duas vezes por dia) e a dose mais baixa de empagliflozina (5 mg duas vezes por dia). Se já estiver a tomar ambos os medicamentos em separado, o médico irá iniciar o tratamento com os comprimidos de Synjardy que contenham a mesma quantidade de ambos. Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico pode receitar-lhe uma dose menor ou decidir utilizar um medicamento alternativo.

Como tomar este medicamento

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

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

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

Se tomar mais Synjardy do que deveria

Se tomar mais comprimidos de Synjardy do que deveria, pode sofrer acidose láctica. Os sintomas de acidose láctica são inespecíficos, incluindo sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, vômitos, dores de estômago com câibras musculares, sensação geral de indisposição com sensação forte de cansaço e dificuldade em respirar. Outros sintomas são a diminuição da temperatura do corpo e dos

batimentos do coração. **Se isto lhe acontecer, pode necessitar de tratamento hospitalar imediato, pois a acidose láctica pode provocar coma. Pare imediatamente de tomar este medicamento e contacte logo um médico ou o hospital mais próximo (ver secção 2). Leve a embalagem do medicamento consigo.**

Caso se tenha esquecido de tomar Synjardy

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

Se parar de tomar Synjardy

Não pare de tomar Synjardy sem consultar primeiro o seu médico, exceto se suspeitar que tem cetoacidose diabética, acidose láctica ou se tiver um problema de saúde que possa estar associado a desidratação (ver secção 2 “Advertências e precauções”). Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir se parar de tomar Synjardy.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Reação alérgica grave, observada pouco frequentemente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Os possíveis sinais de reação alérgica grave podem incluir:

- inchaço do rosto, lábios, boca, língua ou garganta, podendo provocar dificuldades respiratórias e ao engolir

Acidose láctica, observada muito raramente (pode afetar até 1 em cada 10,000 pessoas)

Synjardy pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção 2). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Synjardy e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.

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

Estes são sinais de cetoacidose diabética (ver secção 2):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outros efeitos indesejáveis ao tomar Synjardy:

Muito frequentes

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

Frequentes

- infeção genital por leveduras (candidíase)
- urinar em maior quantidade ou necessidade de urinar com mais frequência
- comichão
- erupção na pele ou pele vermelha – pode incluir comichão e saliências na pele, secreções ou bolhas
- alterações no sabor das coisas
- sede
- as análises ao sangue podem indicar um aumento nos níveis de gordura no sangue (colesterol)
- prisão de ventre
- níveis de vitamina B12 no sangue diminuídos ou baixos (os sintomas poderão incluir cansaço extremo (fadiga), língua vermelha e dorida (glossite), formigueiros (parestesia) ou pele pálida ou amarela). O seu médico poderá marcar algumas análises para determinar a causa dos seus sintomas, uma vez que alguns destes poderão também ser causados por diabetes ou deverem-se a outros problemas de saúde não relacionados.

Pouco frequentes

- urticária
- tensão ou dor ao esvaziar a bexiga
- as análises ao sangue podem indicar uma redução da função renal (creatinina ou ureia)
- as análises ao sangue podem indicar aumentos na quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue (hematócrito)

Raros

- fascíte necrotizante perineal (gangrena de Fournier), uma infecção grave dos tecidos moles dos órgãos genitais ou da área entre os órgãos genitais e o ânus

Muito raros

- resultados anormais nas análise da função do fígado, inflamação do fígado (hepatite)
- vermelhidão da pele (eritema)
- inflamação dos rins (nefrite túbulo-intersticial)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Synjardy

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Synjardy

As substâncias ativas são empagliflozina e metformina.

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

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

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

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

Os outros componentes são:

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

Qual o aspeto de Synjardy e conteúdo da embalagem

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

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

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

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

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
França

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

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

België/Belgique/Belgien

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

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

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