

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane
Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodorku metforminy.

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 1000 mg chlorowodorku metforminy.

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodorku metforminy.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodorku metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Żółtawobiała, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S5” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „850” na drugiej (długość tabletki: 19,2 mm, szerokość: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Brązowawożółta, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S5” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „1000” na drugiej (długość tabletki: 21,1 mm, szerokość: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Różowawobiała, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S12” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „850” na drugiej (długość tabletki: 19,2 mm, szerokość: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Ciemnobrązowofioletowa, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S12” oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „1000” na drugiej (długość tabletki: 21,1 mm, szerokość: 9,7 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Synjardy jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu cukrzycy typu 2, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych:

- u pacjentów, u których maksymalna tolerowana dawka metforminy w monoterapii nie wystarcza do kontroli glikemii
- w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi u pacjentów, u których dotychczasowe stosowanie metforminy w skojarzeniu z tymi produktami nie wystarcza do kontroli glikemii
- u pacjentów, u których już stosowane jest leczenie skojarzone empagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach.

Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Zalecana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę. Dawkę należy indywidualnie dostosować na podstawie bieżącego sposobu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji, stosując zalecaną dawkę dobową wynoszącą 10 mg lub 25 mg empagliflozyny, nie przekraczając jednocześnie zalecanej maksymalnej dawki dobowej metforminy.

W przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi) nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii

U pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi nie zapewnia wystarczającej kontroli, zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Synjardy powinna zapewniać dawkę empagliflozyny 5 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 10 mg) oraz dawkę metforminy podobną do dawki już przyjmowanej. U pacjentów tolerujących całkowitą dawkę dobową empagliflozyny wynoszącą 10 mg i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę empagliflozyny można zwiększyć do 25 mg na dobę. Podczas stosowania produktu leczniczego Synjardy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i (lub) z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika i (lub) insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z oddzielnych tabletek empagliflozyny i metforminy

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek empagliflozyny (całkowita dawka dobową 10 mg lub 25 mg) i metforminy na produkt leczniczy Synjardy powinni otrzymywać taką samą dawkę dobową empagliflozyny i metforminy, jak dawka już przyjmowana lub możliwie najbliższą, odpowiednią pod względem terapeutycznym, dawkę metforminy (dostępne dawki, patrz punkt 2).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki w tym samym czasie. W takim przypadku należy opuścić pominiętą dawkę.

Szczególne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności nerek

Skuteczność empagliflozyny w kontrolowaniu glikemii zależy od czynności nerek. Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² dodatkowo do standardowego leczenia należy stosować 10 mg empagliflozyny na dobę (patrz Tabela 1). Ze względu na to, że skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu glikemii jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem nerek i prawdopodobnie nieobecna u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy.

Patrz tabela 1, aby uzyskać informacje dotyczące dostosowywania dawki w zależności od wartości eGFR lub CrCL.

Wartość eGFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Jeśli nie ma postaci produktu Synjardy o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży, patrz podpunkt Dzieci i młodzież poniżej.

Tabela 1: Dawkowanie u dorosłych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek^a

eGFR [ml/min/1,73 m²] lub CrCL [ml/min]	Metformina	Empagliflozyna
≥60	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Rozpocząć od dawki 10 mg. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg.
45 do <60	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Rozpocząć od dawki 10 mg. ^b Kontynuować stosowanie dawki 10 mg u pacjentów, którzy już przyjmują empagliflozynę.
30 do <45	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Rozpocząć od dawki 10 mg. ^b Kontynuować stosowanie dawki 10 mg u pacjentów, którzy już przyjmują empagliflozynę. ^b
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Empagliflozyna nie jest zalecana.

^a Patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2

^b Pacjenci z cukrzycą typu 2 i z potwierdzoną chorobą sercowo- naczyniową

Zaburzenie czynności wątroby

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmniejszenia skuteczności empagliflozyny w odniesieniu do glikemii, ze względu na jej mechanizm działania. Produkt leczniczy Synjardy należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku częściej występuje zaburzenie czynności nerek. Konieczne jest monitorowanie czynności nerek w celu zapobiegania kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Dawkę należy indywidualnie dostosować na podstawie bieżącego sposobu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji.

Jeśli empagliflozyna jest dodawana u pacjentów otrzymujących już metforminę, dawkę metforminy należy pozostawić taką samą jak dawka przyjmowana już przez pacjenta. Zalecana dawka początkowa empagliflozyny to 5 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 10 mg). U pacjentów tolerujących dawkę empagliflozyny 5 mg dwa razy na dobę i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 12,5 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 25 mg). Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek empagliflozyny i metforminy na produkt leczniczy Synjardy powinni otrzymywać taką samą dawkę dobową empagliflozyny i metforminy, jak dawka już przyjmowana, lub możliwie najbliższą, odpowiednią pod względem terapeutycznym, dawkę metforminy.

Zalecana maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Synjardy to 25 mg empagliflozyny i 2 000 mg metforminy (patrz informacje ogólne powyżej w punkcie 4.2).

Dane dotyczące dzieci z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Synjardy należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłków w celu zmniejszenia działań niepożądanych metforminy na żołądek i jelita. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Wszyscy pacjenci powinni w dalszym ciągu przestrzegać diety z odpowiednim rozkładem spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni w dalszym ciągu przestrzegać diety z ograniczeniem spożycia energii.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa) (patrz punkt 4.4).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Ostre stany, które potencjalnie mogą zmieniać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Choroby mogące wywoływać niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie choroby przewlekłej) takie jak: niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, świeży zawał mięśnia sercowego, wstrząs (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenie czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm (patrz punkty 4.2 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz „Cukrzycowa kwasica ketonowa” w punkcie 4.4).

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy; zalecane jest też zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują obniżenie wartości pH krwi ($< 7,35$), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu ($> 5 \text{ mmol/l}$) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyzny (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych.

Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Podczas stosowania empagliflozyny obserwowano przedłużającą się cukrzycową kwasicę ketonową i przedłużającą się glukozurię. Cukrzycowa kwasica ketonowa może utrzymywać się po odstawieniu empagliflozyny dłużej niż wynika to z okresu półtrwania w osoczu (patrz punkt 5.2). Czynniki niezależne od empagliflozyny, takie jak niedobór insuliny, mogą być odpowiedzialne za przedłużającą się cukrzycową kwasicę ketonową.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Produktu leczniczego Synjardy nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie DKA u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmniejszenia skuteczności empagliflozyny w odniesieniu do glikemii, ze względu na jej mechanizm działania. Empagliflozyna/metformina są przeciwwskazane u pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² i należy je tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się następującą ocenę czynności nerek:

- przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną/metforminą i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkt 4.2),
- przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Czynność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i upośledzenia czynności nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca produkt Synjardy można stosować, regularnie monitorując czynność serca i nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Synjardy u pacjentów z ostrą lub niestabilną niewydolnością serca ze względu na zawartość metforminy (patrz punkt 4.3).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Synjardy. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Synjardy do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 lat i starsi mogą być bardziej zagrożeni zmniejszeniem objętości płynów. W związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na podaż płynów u takich pacjentów w razie jednoczesnego podawania produktów leczniczych mogących spowodować zmniejszenie objętości płynów (np. środki moczopędne, inhibitory ACE).

Zakażenia dróg moczowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym empagliflozynę. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu

Synjardy i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to "efekt klasy leków". Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem empagliflozyny a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów z wyraźnie podwyższonym hematokrytem i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Przewlekła choroba nerek

Istnieje doświadczenie dotyczące stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) z albuminurią i bez albuminurii. Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Synjardy, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Witamina B12

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B12. Ryzyko niskiego stężenia witaminy B12 wzrasta ze zwiększaniem dawki metforminy, czasem trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B12. W razie podejrzenia niedoboru witaminy B12 (np. w przypadku niedokrwistości lub neuropatii) należy monitorować stężenie witaminy B12 w surowicy. U pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B12 może być konieczne okresowe monitorowanie stężenia witaminy B12. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest ono tolerowane i nie ma przeciwwskazań, i należy zapewnić odpowiednie leczenie wyrównawcze niedoboru witaminy B12 zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Dzieci i młodzież

W badaniu DINAMO (patrz punkt 5.1), ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego u dorosłych pacjentów i po 26 tygodniach leczenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy placebo a empagliflozyną w zakresie oceny wzrostu lub dojrzewania płciowego.

Podczas kontrolowanych badań klinicznych trwających jeden rok nie wykryto żadnego wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie, ale długoterminowe dane dotyczące tych konkretnych punktów nie są dostępne. Dlatego zaleca się uważną obserwację wpływu metforminy na te parametry u dzieci leczonych metforminą, zwłaszcza u dzieci w wieku przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat

W badaniach dotyczących metforminy, do kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży włączono jedynie 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat.

Badanie DINAMO obejmowało 157 pacjentów, z których 91% przyjmowało metforminę jako leczenie podstawowe, z kolei 25 z nich było w wieku od 10 do 12 lat.

Mimo że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności, przepisując metforminę dzieciom w wieku od 10 do 12 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wielu dawek empagliflozyny i metforminy nie zmienia znacząco u osób zdrowych farmakokinetyki empagliflozyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Synjardy. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają informacje dostępne w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych.

Empagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Empagliflozyna może zwiększyć moczopędne działanie diuretyków tiazydowych i pętlowych oraz zwiększyć ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub substancji pobudzającej wydzielanie insuliny w razie stosowania w skojarzeniu z empagliflozyną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na empagliflozynę

Dane z badań *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozyna jest substratem ludzkich transporterów wychwyty nerkowego OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie OAT1 ani OCT2. Empagliflozyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka sutka (BCRP).

Jednoczesne podawanie empagliflozyny i probenecydu, inhibitora enzymów UGT i OAT3, spowodowało zwiększenie o 26% maksymalnego stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{max}) i zwiększenie o 53% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Nie badano wpływu indukcji UGT (np. indukcji spowodowanej ryfampicyną lub fenytoiną) na empagliflozynę. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktami leczniczymi o znanym działaniu indukującym enzymy UGT z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności. W razie konieczności jednoczesnego podawania produktu leczniczego o działaniu indukującym enzymy UGT należy monitorować kontrolę glikemii, aby ocenić odpowiedź na produkt leczniczy Synjardy.

Badanie interakcji z gemfibrozylem, inhibitorem transporterów OAT3 i OATP1B1/1B3 w warunkach *in vitro* wykazało zwiększenie $C_{\max}$ empagliflozyny o 15%, a AUC o 59% po jednoczesnym podaniu. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Zahamowanie transporterów OATP1B1/1B3 przez jednoczesne podawanie ryfampicyny spowodowało zwiększenie $C_{\max}$ empagliflozyny o 75%, a AUC o 35%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Ekspozycja na empagliflozynę była podobna w przypadku jednoczesnego podawania z werapamillem, inhibitorem P-gp, i bez werapamilu, co wskazuje, że hamowanie P-gp nie ma klinicznie znaczącego wpływu na empagliflozynę.

Badania interakcji sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, symwastatyny, torasemidu ani hydrochlorotiazynu.

Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze

Empagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki i stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania empagliflozyny i po zmianach dawki należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że empagliflozyna nie hamuje, inaktywuje ani nie indukuje izoform CYP450. Empagliflozyna nie hamuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ani UGT2B7. W związku z tym interakcje obejmujące główne izoformy CYP450 i UGT pomiędzy empagliflozyną a jednocześnie podawanymi substratami tych enzymów są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Empagliflozyna w dawkach leczniczych nie hamuje P-gp. Na podstawie badań w *in vivo* uważa się za bardzo mało prawdopodobne, by empagliflozyna powodowała interakcje z substancjami czynnymi będącymi substratami P-gp. Jednoczesne podawanie digoksyny, substratu P-gp, z empagliflozyną spowodowało zwiększenie AUC o 6% i zwiększenie $C_{\max}$ digoksyny o 14%. Zmiany te nie zostały uznane za znaczące klinicznie.

Empagliflozyna nie hamuje ludzkich transporterów wychwyty nerkowego, takich jak OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro* przy istotnych klinicznie stężeniach w osoczu, w związku z czym interakcje z substratami tych transporterów wychwyty nerkowego są uważane za bardzo mało prawdopodobne.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że empagliflozyna nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, symwastatyny, warfaryny, ramiprylu, digoksyny, leków moczopędnych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Transportery kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2. Jednoczesne podawanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może nasilać wchłanianie metforminy w przewodzie pokarmowym i zwiększać jej skuteczność,

- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać eliminację metforminy przez nerki i tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu,
- inhibitorami zarówno OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparib) może wpływać na skuteczność metforminy i jej eliminację przez nerki.

W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności, w szczególności u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek podczas jednoczesnego stosowania metforminy z powyższymi lekami, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. Jeśli zajdzie taka potrzeba, można rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpływać na skuteczność metforminy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, mogą zwiększyć ryzyko hipoglikemii. W związku z tym konieczne może być zmniejszenie dawki insuliny lub substancji pobudzającej wydzielanie insuliny w razie stosowania w skojarzeniu z metforminą, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego lub empagliflozyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że empagliflozyna przechodzi przez barierę łożyskową w bardzo ograniczonym stopniu w późnym okresie ciąży, ale nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na wczesny rozwój zarodkowy. Jednakże badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozwój pourodzeniowy. Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych. Badania na zwierzętach, w których stosowano skojarzenie empagliflozyny i metforminy lub samą metforminę, wykazały toksyczność reprodukcyjną tylko przy wyższych dawkach metforminy (patrz punkt 5.3).

Gdy pacjentka planuje zajść w ciążę oraz w okresie ciąży zaleca się, aby cukrzycę leczyć nie przy użyciu tego produktu leczniczego, ale stosować insulinę w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi możliwie najbliższej wartości prawidłowych w celu zmniejszenia ryzyka wad płodu związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie wykazano wpływu na noworodki i (lub) niemowlęta karmione piersią przez matki, które przyjmowały lek. Nie ma danych dotyczących przenikania empagliflozyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie empagliflozyny i metforminy do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem tego produktu leczniczego lub empagliflozyny na płodność ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące empagliflozyny i metforminy nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Synjardy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w razie stosowania produktu Synjardy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i (lub) insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych była hipoglikemia podczas stosowania skojarzenia z insuliną i (lub) pochodną sulfonilomocznika oraz objawy ze strony żołądka i jelit (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu). W badaniach klinicznych, w których oceniano empagliflozynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z działaniami niepożądanymi pojedynczych składników nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach kontrolowanych placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych ^{1, 2} zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna) ^{1, 2}		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^a	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylo-mocznika lub insuliną) ¹	pragnienie ² zmniejszenie stężenia / niedobór witaminy B12 ^{3, a}		cukrzyco-wa kwasica ketonowa ^a	kwasica mleczanowa ³
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zaburzenia smaku ³			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			zmniejszenie objętości płynów ^{1, 2, d}		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	objawy ze strony żołądka i jelit ^{3, 4}	zaparcie			
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ³ zapalenie wątroby ³
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		świąd (uogólniony) ^{2,3} wysypka	pokrzywka obrzęk naczynioruchowy		rumień ³
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		zwiększone oddawanie moczu ^{1, 2}	dyzuria ²		cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

<i>Badania diagnostyczne</i>		zwiększenie stężenia lipidów w surowicy ^{2, b}	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej ¹ zwiększenie hematokrytu ^{2, c}		
------------------------------	--	---	---	--	--

¹ patrz dodatkowe informacje podane poniżej

² Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii empagliflozyną

³ Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii metforminą

⁴ Objawy ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

^a Patrz punkt 4.4

^b średnie procentowe zwiększenie wobec wartości początkowych w grupie przyjmującej 10 mg i 25 mg empagliflozyny wobec placebo wynosiło, odpowiednio: cholesterol całkowity 5,0% i 5,2% wobec 3,7%; cholesterol HDL 4,6% i 2,7% wobec -0,5%; cholesterol LDL 9,1% i 8,7% wobec 7,8%; trójglicerydy 5,4% i 10,8% wobec 12,1%.

^c średnia zmiana hematokrytu wobec wartości początkowej wyniosła 3,6% i 4,0% w grupach otrzymujących empagliflozynę w dawce, odpowiednio, 10 mg i 25 mg, wobec 0% w grupie placebo. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.

^d Dane zbiorcze z badań nad empagliflozyną z udziałem pacjentów z niewydolnością serca (spośród których połowa miała cukrzycę typu 2) wykazały większą częstość zmniejszenia objętości płynów („bardzo często”: 11,4% w grupie przyjmującej empagliflozynę wobec 9,7% w grupie przyjmującej placebo).

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą, stosowanych w skojarzeniu z linagliptyną i metforminą, w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi empagliflozyną i metforminą jako osobnymi lekami oraz jako uzupełnienie leczenia zgodnego ze standardem opieki. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%) lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną (10 mg empagliflozyny: 31,3%; 25 mg empagliflozyny: 36,2%; placebo: 34,7%).

Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)

Ogólna częstość występowania pacjentów z incydentami ciężkiej hipoglikemii była mała (< 1%) i podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą, w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą oraz jako uzupełnienie leczenia zgodnego ze standardem opieki. Incydenty ciężkiej hipoglikemii wystąpiły u, odpowiednio, 0,5%, 0% i 0,5% pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, empagliflozyną w dawce 25 mg i placebo w skojarzeniu z metforminą i insuliną. U żadnego pacjenta nie wystąpił incydent ciężkiej hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika ani w skojarzeniu z linagliptyną i metforminą.

Zakażenie dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych stanowiących zdarzenia niepożądane była większa u pacjentów otrzymujących metforminę, którzy otrzymywali 10 mg empagliflozyny (8,8%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 25 mg empagliflozyny (6,6%) lub placebo (7,8%). Podobnie

jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących placebo. Epizody zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej w przypadku przyjmowania empagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z przyjmowaniem placebo przez kobiety, ale nie w przypadku przyjmowania empagliflozyny w dawce 25 mg. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych była mała w przypadku mężczyzn i zrównoważona w poszczególnych grupach leczenia.

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych obserwowano częściej u pacjentów leczonych metforminą, którzy otrzymywali empagliflozynę w dawce 10 mg (4,0%) i w dawce 25 mg (3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,3%). Zgłaszano je częściej u kobiet w przypadku przyjmowania empagliflozyny niż przy przyjmowaniu placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, żadne z nich nie było ciężkie.

Zgłaszano przypadki stulejki/nabytej stulejki towarzyszącej infekcjom narządów płciowych i w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Zwiększone oddawanie moczu

Zgodnie z oczekiwaniami wynikającymi z mechanizmu działania, zwiększone oddawanie moczu (w ocenie wyszukiwania określonych wcześniej terminów obejmujących częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) obserwowano częściej u pacjentów leczonych metforminą, którzy otrzymywali empagliflozynę w dawce 10 mg (3,0%) i 25 mg (2,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%) w skojarzeniu z terapią metforminą. Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Częstość zgłaszanego oddawania moczu w nocy była podobna dla placebo i dla empagliflozyny (< 1%).

Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była mała u pacjentów leczonych metforminą i otrzymujących empagliflozynę: 10 mg empagliflozyny – 0,6%; 25 mg empagliflozyny – 0,3% i placebo 0,1%. Wpływ empagliflozyny na wydalenie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia pacjentów w wieku 75 i więcej lat. W przypadku pacjentów w wieku ≥ 75 lat epizody zmniejszenia objętości płynów zgłaszano u jednego pacjenta leczonego empagliflozyną w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą.

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej

Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo w skojarzeniu z metforminą (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,5%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej: empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0%, placebo 0,2%).

Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem.

Konsekwentnie w badaniu EMPA-REG OUTCOME u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano występujący początkowo spadek eGFR (średnia: 3 ml/min/1,73 m²). Następnie wartość eGFR utrzymywała się w czasie trwania leczenia. Średnia wartość eGFR powracała do wartości początkowej po zakończeniu leczenia, co sugeruje, że w patogenezie tych zmian czynnościowych nerek mogą odgrywać rolę ostre zmiany hemodynamiczne.

Dzieci i młodzież

W badaniu DINAMO leczonych było 157 dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2, spośród których 52 pacjentów otrzymywało empagliflozynę, 52 pacjentów linagliptynę, a 53 pacjentów placebo (patrz punkt 5.1). Podczas fazy kontrolowanej placebo najczęstszym działaniem niepożądanym była hipoglikemia (10 mg i 25 mg empagliflozyny, łącznie: 23,1%, placebo: 9,4%). Żadne z tych zdarzeń nie były ciężkie ani nie wymagały interwencji.

Ogółem profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Empagliflozyna

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano żadnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (o odpowiada 4-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna zwiększała wydalanie glukozy z moczem, zwiększając objętość wydalanego moczu. Zaobserwowane zwiększenie objętości moczu nie zależy od dawki i nie jest znaczące klinicznie. Nie ma doświadczenia w stosowaniu dawek powyżej 800 mg u ludzi.

Metformina

Nie obserwowano hipoglikemii przy dawkach metforminy do 85 g, chociaż w takich warunkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub towarzyszące czynniki ryzyka mogą prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa to stan nagły, który musi być leczony w szpitalu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie odpowiednie do stanu klinicznego pacjenta. Najskuteczniejszym sposobem usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa. Nie badano możliwości usuwania empagliflozyny drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD20.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Synjardy łączy w sobie dwa leki zmniejszające stężenie glukozy o komplementarnych mechanizmach działania, mających na celu poprawę kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: empagliflozynę, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i chlorowodorek metforminy, należący do klasy biguanidów.

Empagliflozyna

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC_{50} wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem SGLT2. Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszając wchłanianie zwrotne glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę przy dawce empagliflozyny wynoszącej 25 mg. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana przy leczeniu empagliflozyną wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Glukozuria, natriureza i diureza osmotyczna obserwowane podczas leczenia empagliflozyną mogą przyczynić się do poprawy wyników leczenia dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Metformina

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglikemicznym, obniżającym zarówno stężenie podstawowe glukozy w osoczu, jak również stężenie glukozy w osoczu po posiłkach. Nie stymuluje wydzielania insuliny i, tym samym, nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez 3 mechanizmy:

- zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie na drodze hamowania glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach, poprzez zwiększanie wrażliwości na insulinę, poprawianie wychwytu obwodowego i wykorzystania glukozy,
- oraz opóźnianie wchłaniania glukozy w jelicie.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydolność transportu w odniesieniu do wszystkich znanych obecnie błonowych transporterów glukozy (GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wykazuje korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Wykazano to działanie w dawkach terapeutycznych w średnioterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poprawa kontroli glikemii, jak również zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, stanowią zasadnicze elementy postępowania w cukrzycy typu 2.

Skuteczność w odniesieniu do glikemii i efekty leczenia dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniane były u łącznie 10 366 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych w 9 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo lub lekiem aktywnym trwających co najmniej 24 tygodnie, z których 2 950 otrzymywało empagliflozynę w dawce 10 mg, a 3 701 otrzymywało empagliflozynę w dawce 25 mg, w skojarzeniu z terapią metforminą. Wśród nich, 266 i 264 pacjentów było leczonych empagliflozyną w dawce, odpowiednio, 10 mg i 25 mg w skojarzeniu z metforminą i insuliną.

Leczenie empagliflozyną w skojarzeniu z metforminą, z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi lub bez nich (pioglitazonem, pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 i insuliną) powodowało klinicznie znaczącą poprawę wartości HbA1c, stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG, ang. Fasting Plasma Glucose), masy ciała oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Podawanie empagliflozyny w dawce 25 mg przyniosło większy odsetek pacjentów osiągających docelową wartość HbA1c < 7% i mniejszą liczbę pacjentów wymagających ratunkowego leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z podawaniem 10 mg empagliflozyny i placebo. U pacjentów w wieku co najmniej 75 lat obserwowano mniejsze liczbowo zmniejszenie stężenia HbA1c przy leczeniu empagliflozyną. Większa początkowa wartość HbA1c była związana z większym spadkiem HbA1c. Ponadto empagliflozyna dodana do standardowego leczenia zmniejszyła śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i utrwaloną chorobą układu krążenia.

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem

Leczenie empagliflozyną jako leczenie skojarzone z metforminą, metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą powodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie wartości HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 3). Ponadto spowodowało znaczące klinicznie zmniejszenie wartości FPG oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z placebo.

W rozszerzeniach tych badań kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie HbA1c, masy ciała i ciśnienia krwi utrzymywało się do Tygodnia 76.

Tabela 3: Wyniki parametrów skuteczności w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo

Leczenie skojarzone z metforminą^a			
	Placebo	Empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,94	7,86
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	79,73	81,59	82,21
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Wartość początkowa (średnia)	128,6	129,6	130,0
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika^a			
	Placebo	Empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	8,15	8,07	8,10
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	76,23	77,08	77,50
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216

SBP (mmHg)²			
Wartość początkowa (średnia)	128,8	128,7	129,3
Zmiana od wartości początkowej ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Terapia skojarzona z pioglitazonem + metforminą^b			
	Placebo	Empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Wartość początkowa (średnia)	8,15	8,07	8,10
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Masa ciała (kg)			
Wartość początkowa (średnia)	79,45	79,44	80,98
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,40	-1,74	-1,59
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
SBP (mmHg)^{2,3}			
Wartość początkowa (średnia)	125,5	126,3	126,3
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,8	-3,5	-3,3
Różnica względem placebo ¹ (95% CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

^b Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (FAS, LOCF)

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ LOCF, wartości oceniane po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,01$

Empagliflozyna w skojarzeniu z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów

Przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie o projekcie czynnikowym mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny u nieleczonych uprzednio pacjentów. Wykazano, że leczenie empagliflozyną w skojarzeniu z metforminą (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg oraz 12,5 mg i 1000 mg podawane dwa razy na dobę) zapewniło statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c (Tabela 4) i powodowało większe zmniejszenie stężenia glukozy w

osoczu na czczo (w porównaniu do poszczególnych składników skojarzenia) i masy ciała (w porównaniu do metforminy).

Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności po 24 tygodniach; porównanie empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą wobec poszczególnych składników skojarzenia^a

	Empagliflozyna 10 mg ^b			Empagliflozyna 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	bez met	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	bez met	1000 mg	2000 mg
n	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Wartość wyjściowa (średnia)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Zmiana wobec w. wyjściowej ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Porównanie z empa (95% CI) 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)			
Porównanie z metforminą (95% CI) 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 = empagliflozyna

¹ średnia skorygowana wobec wartości wyjściowej

^a Analizy przeprowadzono na pełnej populacji (FAS) z zastosowaniem podejścia zaobserwowanych przypadków (OC)

^b podawano w dwóch jednakowych dawkach na dobę, gdy stosowano w skojarzeniu z metforminą

^c podawano w dwóch jednakowych dawkach na dobę

* wartość $p \leq 0,0062$ dla HbA1c

Empagliflozyna u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy leczeniu metforminą i linagliptyną

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii w przypadku leczenia metforminą w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg, stosowanie empagliflozyny w dawce zarówno 10 mg, jak i 25 mg spowodowało statystycznie istotne ($p < 0,0001$) zmniejszenie stężenia HbA1c i masy ciała w porównaniu z placebo (Tabela 5). Spowodowało to ponadto klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z placebo.

Tabela 5: Parametry oceny skuteczności w 24-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii w przypadku leczenia metforminą i linagliptyną w dawce 5 mg

Leczenie skojarzone z metforminą i linagliptyną w dawce 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozyna⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Wartość wyjściowa (średnia)	7,96	7,97	7,97
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	0,14	-0,65	-0,56
Różnica wobec placebo (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Pacjenci (%) uzyskujący wartość HbA1c <7% przy wartości wyjściowej HbA1c ≥7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Masa ciała (kg)³			
Wartość wyjściowa (średnia)	82,3	88,4	84,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Różnica wobec placebo (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Wartość wyjściowa (średnia)	130,1	130,4	131,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Różnica wobec placebo (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Średnia skorygowana wobec wartości wyjściowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej; nie uwzględniono w procedurze testowania sekwencyjnego dla drugorzędnych kryteriów oceny końcowej

³ Model MMRM oparty na FAS (OS) obejmował wyjściową wartość HbA1c, wyjściową wartość eGFR (wg wzoru MDRD), obszar geograficzny, wizytę, schemat leczenia oraz interakcję schemat leczenia – wizyta. W przypadku masy ciała uwzględniono wartość wyjściową.

⁴ Model MMRM obejmował wyjściową wartość SBP i wyjściową wartość HbA1c jako liniowe współzmiennie, wyjściową wartość eGFR oraz obszar geograficzny, wizytę, schemat leczenia oraz interakcję schemat leczenia – wizyta jako efekty stałe.

⁵ Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo otrzymywali placebo i 5 mg linagliptyny oraz metforminę jako leczenie podstawowe.

⁶ Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej empagliflozynę 10 mg lub 25 mg otrzymywali empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg i 5 mg linagliptyny oraz metforminę jako leczenie podstawowe.

* wartość $p < 0,0001$

W określonej z góry podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c większą lub równą 8,5%, zmniejszenie wartości HbA1c wobec wartości wyjściowej wyniosło -1,3% w grupie otrzymującej empagliflozynę 10 mg lub 25 mg po 24 tygodniach ($p < 0,0001$), w porównaniu z placebo.

Dane o stosowaniu empagliflozyny przez 24 miesiące w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glimepirydem

W badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg z glimepirydem (w dawce do 4 mg na dobę) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy stosowaniu samej metforminy, leczenie empagliflozyną podawaną codziennie spowodowało większy spadek HbA1c (Tabela 6) i znaczące klinicznie zmniejszenie FPG w porównaniu z glimepirydem. Empagliflozyna podawana codziennie spowodowała znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz obserwowano statystycznie znamienne mniejszy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemicznymi w porównaniu z glimepirydem (2,5% dla empagliflozyny; 24,2% dla glimepirydu, $p < 0,0001$).

Tabela 6: Wyniki badania skuteczności w 104 tygodniu badania z kontrolą aktywną porównującego empagliflozynę z glimepirydem jako leczenie dodane do metforminy^a

	Empagliflozyna 25 mg	Glimepiryd^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Wartość początkowa (średnia)	7,92	7,92
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,66	-0,55
Różnica względem glimepirydu ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Pacjenci (%) osiągający HbA1c < 7% z początkową wartością HbA1c ≥ 7%²	33,6	30,9
N	765	780
Masa ciała (kg)		
Wartość początkowa (średnia)	82,52	83,03
Zmiana od wartości początkowej ¹	-3,12	1,34
Różnica względem glimepirydu ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBP (mmHg)³		
Wartość początkowa (średnia)	133,4	133,5
Zmiana od wartości początkowej ¹	-3,1	2,5
Różnica względem glimepirydu ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

^b Maksymalnie 4 mg glimepirydu

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

* wartość $p < 0,0001$ dla równoważności (non-inferiority) oraz wartość $p = 0,0153$ dla wyniku lepszego (superiority)

** wartość $p < 0,0001$

Leczenie skojarzone z insuliną

Empagliflozyna jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z insuliną podawaną wiele razy na dobę i z metforminą oceniano w trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni i ostatnich 12 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia

przedposiłkowego stężenia glukozy < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] i poposiłkowego stężenia glukozy < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamienne statystycznie poprawę wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 7).

W Tygodniu 52 leczenie empagliflozyną spowodowało znaczne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c i zmniejszenie dawki insuliny w porównaniu z placebo oraz zmniejszenie masy ciała.

Tabela 7: Wyniki parametrów skuteczności w tygodniu 18 i 52 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podawaną wiele razy na dobę z jednoczesnym leczeniem metforminą

	Placebo	empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) w Tygodniu 18^a			
Wartość początkowa (średnia)	8,29	8,42	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) w Tygodniu 52^b			
Wartość początkowa (średnia)	8,26	8,43	8,38
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Pacjenci (%) z początkową wartością HbA1c ≥ 7% osiągający HbA1c < 7% w Tygodniu 52^{b, 2}			
	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Dawka insuliny (j.m./dobę) w Tygodniu 52^{b, 3}			
Wartość początkowa (średnia)	91,01	91,77	90,22
Zmiana od wartości początkowej ¹	12,84	0,22	-2,25
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Masa ciała (kg) w Tygodniu 52^b			
Wartość początkowa (średnia)	97,78	98,86	94,93
Zmiana od wartości początkowej ¹	0,42	-2,47	-1,94
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (FAS, LOCF)

^b Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (pacjenci z populacji PPS, którzy ukończyli udział w badaniu, LOCF)

¹ Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

² nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

³ Tygodnie 19-40: schemat leczenia ukierunkowany na cel z dostosowaniem dawki insuliny w celu osiągnięcia założonych stężeń glukozy (przedposiłkowe < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), poposiłkowe < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* wartość $p \leq 0,0005$

** wartość $p < 0,005$

Empagliflozyna jako terapia skojarzona z insuliną bazalną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny jako leczenia skojarzonego z podstawową insuliną z jednoczesnym leczeniem metforminą oceniano w trwającym 78 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Podczas pierwszych 18 tygodni badania dawka insuliny była utrzymywana na tym samym poziomie, ale w okresie od Tygodnia 19 do Tygodnia 40 była dostosowywana w celu osiągnięcia wartości FPG < 110 mg/dl w kolejnych 60 tygodniach.

W Tygodniu 18 empagliflozyna zapewniła znamiennej statystycznie poprawę wartości HbA1c. W porównaniu z placebo, u większego odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną z początkową wartością HbA1c $\geq 7,0\%$ uzyskano docelowe stężenie HbA1c < 7% (Tabela 8).

W Tygodniu 78 zmniejszenie wartości HbA1c oraz zmniejszenie dawki insuliny przez empagliflozynę zostało utrzymane. Ponadto empagliflozyna spowodowała zmniejszenie FPG, masy ciała oraz ciśnienia krwi.

Tabela 8: Wyniki parametrów skuteczności w tygodniu 18 i 78 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową i metforminą^a

	Placebo	Empagliflozyna 10 mg	Empagliflozyna 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) w Tygodniu 18			
Wartość początkowa (średnia)	8,02	8,21	8,35
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) w Tygodniu 78			
Wartość początkowa (średnia)	8,03	8,24	8,29
Zmiana od wartości początkowej ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Dawka insuliny podstawowej (j.m./dobę) w Tygodniu 78			
Wartość początkowa (średnia)	49,61	47,25	49,37
Zmiana od wartości początkowej ¹	4,14	-2,07	-0,28
Różnica względem placebo ¹ (97,5% CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (10,18; 1,34)

^a Analiza podgrup populacji pełnej analizy (FAS) w odniesieniu do pacjentów przyjmujących dodatkowe leczenie podstawowe metforminą, obejmująca pacjentów, którzy ukończyli udział w

badaniu, z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

¹ średnia skorygowana wobec wartości początkowej

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p \leq 0,025$

Empagliflozyna i linagliptyna jako leczenie skojarzone z metforminą

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z udziałem pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, stosowanie przez 24 tygodnie leczenia obydwoma dawkami empagliflozyny w skojarzeniu z linagliptyną i z metforminą spowodowało znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszenie stężenia HbA1c (zmiana w stosunku do wartości początkowej o -1,08% przy stosowaniu empagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg, -1,19% przy stosowaniu empagliflozyny w dawce 25 mg w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg, -0,70% przy stosowaniu linagliptyny w dawce 5 mg). W porównaniu z linagliptyną w dawce 5 mg, obydwie dawki empagliflozyny w skojarzeniu z linagliptyną w dawce 5 mg powodowały zmniejszenie FPG oraz ciśnienia krwi. Obydwie dawki powodowały podobne, znamienne statystycznie zmniejszenie masy ciała, wyrażone w kilogramach i jako zmiana procentowa. W porównaniu z linagliptyną w dawce 5 mg u większego odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną w skojarzeniu z linagliptyną z początkową wartością HbA1c $\geq 7,0\%$ uzyskano docelowe stężenie HbA1c $< 7\%$. Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia HbA1c utrzymywało przez 52 tygodnie.

Empagliflozyna podawana dwa razy na dobę w porównaniu z podawaniem raz na dobę jako leczenie skojarzone z metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny dwa razy na dobę w porównaniu ze stosowaniem raz na dobę (dawka dobową 10 mg i 25 mg) jako leczenia skojarzonego u pacjentów z wystarczającą kontrolą glikemii w monoterapii metforminą oceniano w trwającym 16 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. U wszystkich pacjentów leczenie empagliflozyną spowodowało znamienne zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu z początkową wartością (średnio ogółem 7,8%) po 16 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo. Sposoby leczenia empagliflozyną dwa razy na dobę w podstawowym leczeniu metforminą prowadziły do porównywalnego zmniejszenia stężenia HbA1c w porównaniu ze sposobami leczenia raz na dobę z różnicą w zakresie zmniejszenia stężenia HbA1c w tygodniu 16 w stosunku do początkowej wartości wynoszącą -0,02% (95% CI -0,16, 0,13) w przypadku empagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 10 mg raz na dobę oraz -0,11% (95% CI -0,26, 0,03) w przypadku empagliflozyny w dawce 12,5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 25 mg raz na dobę.

Wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu EMPA-REG OUTCOME prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo porównywano dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie, wobec placebo dodane do leczenia standardowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i utrwaloną chorobą układu krążenia. W badaniu wzięło udział łącznie 7 020 pacjentów (przyjmujących empagliflozynę 10 mg: 2 345, przyjmujących empagliflozynę 25 mg: 2 342, przyjmujących placebo: 2 333), którzy byli obserwowani przez 3,1 roku (mediana). Średni wiek wynosił 63 lata, średnie stężenie HbA1c wynosiło 8,1%; 71,5% pacjentów stanowili mężczyźni. W punkcie początkowym 74% pacjentów było leczonych metforminą, 48% insuliną, a 43% pochodną sulfonilomocznika. U około połowy pacjentów (52,2%) wartość eGFR wynosiła 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% - 45-60 ml/min/1,73 m² a 7,7% - 30-45 ml/min/1,73 m².

W tygodniu 12 zaobserwowano skorygowaną średnią (SE) poprawę wartości HbA1c, wobec wartości początkowej, wynoszącą 0,11% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny. Po pierwszych 12 tygodniach kontrola glikemii została zoptymalizowana niezależnie od badanego leczenia. W związku z tym efekt ten został osłabiony w tygodniu 94, kiedy obserwowana skorygowana średnia (SE) poprawa wartości HbA1c wyniosła 0,08% (0,02) w grupie przyjmującej placebo oraz 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) w grupie przyjmującej, odpowiednio, 10 mg i 25 mg empagliflozyny

Wykazano przewagę empagliflozyny w zakresie zapobiegania występowaniu głównego złożonego kryterium oceny końcowej w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem w porównaniu z placebo. Wynik leczenia wyraził się znaczącym zmniejszeniem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych bez istotnego wpływu na zawały mięśnia sercowego lub udary mózgu niezakończone zgonem. Redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była porównywalna dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny (Rycina 1) i została potwierdzona przez wydłużenie przeżycia całkowitego (Tabela 9). W badaniu EMPA-REG OUTCOME wpływ empagliflozyny na główne złożone kryterium oceny końcowej obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem był w znacznym stopniu niezależny od kontroli glikemii i czynności nerek (eGFR) oraz ogólnie spójny dla poszczególnych wartości eGFR aż do 30 ml/min/1,73 m².

Skuteczność w zapobieganiu zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych nie została rozstrzygająco określona u pacjentów stosujących empagliflozynę jednocześnie z inhibitorami DPP-4 ani u pacjentów rasy czarnej z uwagi na ograniczoną reprezentację tych grup pacjentów w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Tabela 9: Wyniki leczenia w odniesieniu do złożonego głównego kryterium oceny końcowej, jego składowych i umieralności^a

	Placebo	Empagliflozyna^b
N	2 333	4 687
Czas do pierwszego zdarzenia: zgon z przyczyn CV, MI niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95,02% CI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
wartość p dla przewagi		0,0382
Zgon z przyczyn CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
wartość p		<0,0001
MI niezakończony zgonem N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
wartość p		0,2189
Udar mózgu niezakończony zgonem N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
wartość p		0,1638
Zgon z dowolnej przyczyny N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
wartość p		<0,0001
Zgon z przyczyn innych niż CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Współczynnik ryzyka wobec placebo (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = sercowo-naczyniowy, MI = zawał mięśnia sercowego

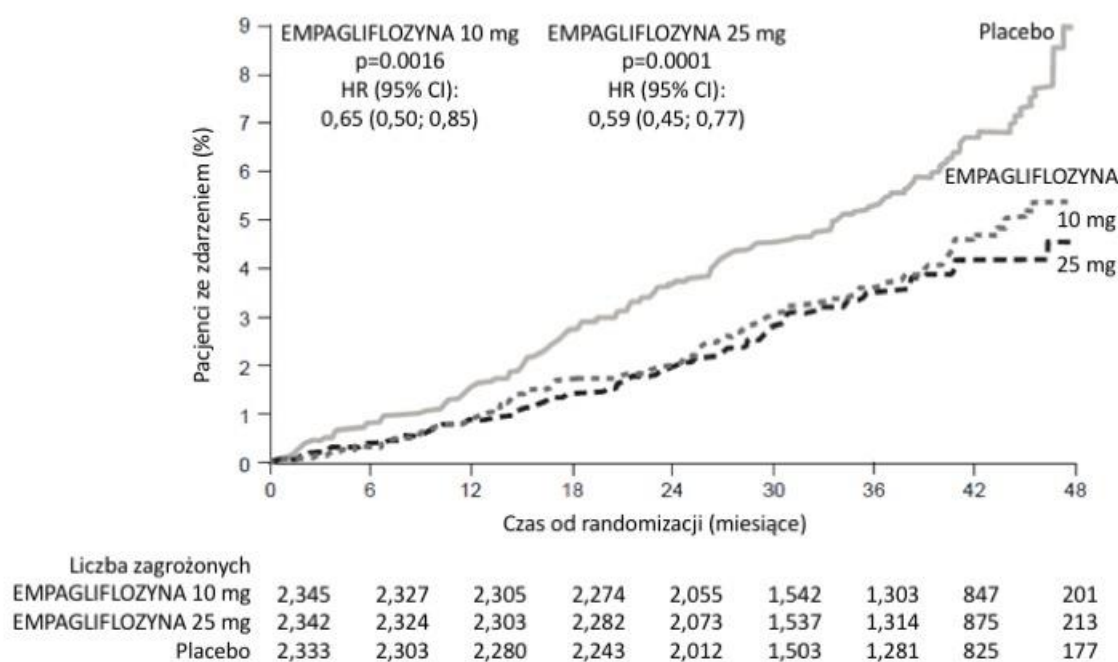
^a Populacja leczona (TS), tzn. pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

^b Dawki 10 mg i 25 mg empagliflozyny łącznie.

* Ze względu na to, że dane z badania zostały ujęte w analizie tymczasowej, stosuje się dwustronny przedział ufności 95,02% odpowiadający wartości p < 0,0498 dla istotności.

Rycina 1 Czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME

Indywidualne dawki empagliflozyny wobec placebo



Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji

W badaniu EMPA-REG OUTCOME empagliflozyna zmniejszała ryzyko niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z placebo (empagliflozyna 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropatia

W badaniu EMPA-REG OUTCOME współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia nefropatii wynosił 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) dla empagliflozyny (12,7%) w porównaniu z placebo (18,8%).

Dodatkowo w przypadku empagliflozyny obserwowano częstsze (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) występowanie utrwalonej normo- lub mikroalbuminurii (49,7%) u pacjentów z początkową makroalbuminurią w porównaniu z placebo (28,8%).

Stężenie glukozy 2 godziny po posiłku

Leczenie empagliflozyną w terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika spowodowało znaczącą klinicznie poprawę stężenia glukozy po 2 godzinach po posiłku (test tolerancji posiłku) po 24 tygodniach (w skojarzeniu z metforminą: placebo +5,9 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -46,0 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -44,6 mg/dl; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika: placebo -2,3 mg/dl; 10 mg empagliflozyny: -35,7 mg/dl; 25 mg empagliflozyny: -36,6 mg/dl).

Pacjenci z początkową wartością HbA1c $\geq 9\%$

W zaplanowanej z góry analizie pacjentów z początkową wartością HbA1c $\geq 9,0\%$, leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg lub 25 mg w skojarzeniu z metforminą spowodowało statystycznie znaczące zmniejszenie HbA1c w Tygodniu 24 (skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej -1,49% dla empagliflozyny w dawce 25 mg, -1,40% dla empagliflozyny w dawce 10 mg i -0,44% dla placebo).

Masa ciała

W zaplanowanej z góry zbiorczej analizie czterech badań z kontrolą placebo leczenie empagliflozyną (68% wszystkich pacjentów przyjmowało podstawowe leczenie metforminą) spowodowało zmniejszenie masy ciała w porównaniu z placebo (-2,04 kg dla empagliflozyny w dawce 10 mg; -2,26 kg dla empagliflozyny w dawce 25 mg i -0,24 kg dla placebo) w tygodniu 24, które utrzymało się do tygodnia 52 (-1,96 kg dla empagliflozyny w dawce 10 mg, -2,25 kg dla empagliflozyny w dawce 25 mg i -0,16 kg dla placebo).

Ciepłota krwi

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ciśnieniem krwi stosujących różne leki przeciwcukrzycowe i maksymalnie 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Leczenie empagliflozyną podawaną raz na dobę spowodowało znamienne statystycznie poprawę HbA1c i 24-godzinne skurczowe i rozkurczowe ciśnienia krwi oznaczonego przez ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (Tabela 10). Leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie SBP i DBP w pozycji siedzącej.

Tabela 10: Wyniki badania skuteczności w 12 tygodniu badania z kontrolą placebo oceniającego empagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowanym ciśnieniem krwi ^a

	Placebo	empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) w Tygodniu 12¹			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,87	7,92
Zmiana od wartości początkowej ²	0,03	-0,59	-0,62
Różnica względem placebo ¹ (95% CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-godzinne SBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	131,72	131,34	131,18
Zmiana od wartości początkowej ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Różnica względem placebo ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-godzinne DBP w Tygodniu 12³			
Wartość początkowa (średnia)	75,16	75,13	74,64
Zmiana od wartości początkowej ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Różnica względem placebo ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Populacja pełnej analizy (FAS)

¹ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego

² Średnia skorygowana wobec początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

³ LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego lub zmianie przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

⁴ Średnia skorygowana wobec początkowej wartości SBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

⁵ Średnia skorygowana wobec początkowej wartości DBP, początkowej wartości HbA1c, początkowej wartości eGFR, rejonu geograficznego oraz liczby stosowanych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych

* wartość $p < 0,0001$

** wartość $p < 0,001$

W zaplanowanej z góry zbiorczej analizie czterech badań kontrolowanych placebo leczenie empagliflozyną (68% wszystkich pacjentów przyjmowało podstawowe leczenie metforminą) spowodowało zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -3,9 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -4,3 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) oraz rozkurczowego ciśnienia krwi (10 mg empagliflozyny: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozyny: -2,0 mmHg) w porównaniu z placebo (-0,5 mmHg) w Tygodniu 24, które utrzymywało się do Tygodnia 52.

Metformina

W prospektywnym badaniu z randomizacją (UKPDS) określono długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po niepowodzeniu stosowania wyłącznie diety wykazała:

- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich powikłań związanych z cukrzycą w grupie otrzymującej metforminę (29,8 epizodu/1 000 pacjento-lat) w porównaniu z wyłącznie dietą (43,3 epizodu/1 000 pacjento-lat), $p = 0,0023$ i w porównaniu z grupami otrzymującymi w skojarzeniu pochodną sulfonilomocznika i insulinę w monoterapii (40,1 epizodu/1 000 pacjento-lat), $p = 0,0034$,
- znaczące zmniejszenie ryzyka bezwzględnego śmiertelności z dowolnego powodu związanej z cukrzycą: metformina 7,5 epizodu/1 000 pacjento-lat, wyłącznie dieta 12,7 epizodu/1 000 pacjento-lat, $p = 0,017$.
- znaczące zmniejszenie ryzyka bezwzględnego całkowitej śmiertelności: metformina 13,5 epizodu/1 000 pacjento-lat w porównaniu z wyłącznie dietą 20,6 epizodu/1 000 pacjento-lat, ($p = 0,011$) i w porównaniu z grupami otrzymującymi w skojarzeniu pochodną sulfonilomocznika i insulinę w monoterapii 18,9 epizodu/1 000 pacjento-lat ($p = 0,021$),
- znaczące zmniejszenie ryzyka bezwzględnego zawału mięśnia sercowego: metformina 11 epizodów/1 000 pacjento-lat, wyłącznie dieta 18 epizodów/1 000 pacjento-lat ($p = 0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Synjardy we wszystkich podgrupach populacji dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 10. roku życia w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny (w dawce 10 mg z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg) i linagliptyny (w dawce 5 mg) raz na dobę badano u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 w badaniu prowadzonym z kontrolą placebo (DINAMO) przez 26 tygodni, z okresem rozszerzenia oceniającym bezpieczeństwo stosowania, trwającym do 52 tygodni. Leczenie podstawowe dodane do diety i aktywności fizycznej obejmowało stosowanie metforminy (51%), stosowanie skojarzenia metforminy z insuliną (40,1%), stosowanie insuliny (3,2%) lub żadnych z wymienionych (5,7%).

Skorygowane średnie zmiany HbA1c w Tygodniu 26 pomiędzy empagliflozyną ($N = 52$) a placebo ($N = 53$) wynoszące -0,84% były znaczące klinicznie i statystycznie istotne (95% CI -1,50; -0,19; $p = 0,0116$). Ponadto leczenie empagliflozyną w porównaniu z placebo spowodowało klinicznie znaczącą skorygowaną średnią zmianę FPG wynoszącą -35,2 mg/dl (95% CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)]. W podgrupie przyjmującej metforminę ($N = 48$ w grupie otrzymującej empagliflozynę, $N = 47$ w grupie otrzymującej placebo) zmiany te wynosiły -0,76% (95% CI -1,45%, -0,08%) w odniesieniu do HbA1c i -38,28 mg/dl (95% CI: od -60,47 do -16,10) w odniesieniu do FPG.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Synjardy

Wyniki badań biorównoważności u osób zdrowych wykazały, że produkt leczniczy Synjardy (empagliflozyna/chlorowodorek metforminy) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1 000 mg tabletki złożone jest biorównoważny jednoczesnemu podawaniu odpowiednich dawek empagliflozyny i metforminy w oddzielnych tabletkach.

Podawanie empagliflozyny/metforminy 12,5 mg/1 000 mg po posiłku powodowało zmniejszenie AUC o 9% i zmniejszenie o 28% C_{max} dla empagliflozyny, w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo. W przypadku metforminy AUC zmniejszyła się o 12%, a C_{max} zmniejszyło się o 26% w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na empagliflozynę i metforminę nie został uznany za znaczący klinicznie. Jednakże, ponieważ zaleca się przyjmowanie metforminy podczas posiłków, proponuje się, aby produkt leczniczy Synjardy również podawać podczas posiłku.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Synjardy.

Empagliflozyna

Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h/l i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Porównywano farmakokinetykę empagliflozyny stosowanej w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz 10 mg raz na dobę u osób zdrowych. Ogólna ekspozycja (AUC_{ss}) na empagliflozynę w ciągu 24 godzin przy podawaniu empagliflozyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę była podobna do obserwowanej przy podawaniu empagliflozyny w dawce 10 mg raz na dobę. Zgodnie z oczekiwaniami, empagliflozyna podawana w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z empagliflozyną podawaną w dawce 10 mg raz na dobę dawała mniejsze C_{max} i większe minimalne stężenia empagliflozyny w osoczu (C_{min}).

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Podobne wyniki uzyskano, gdy produkt leczniczy Synjardy (empagliflozyna/metformina) w postaci tabletek złożonych podawano z posiłkami o dużej zawartości tłuszczu i kalorii.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, zdefiniowanych jako co najmniej 10% całkowitego materiału związanego z lekiem, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się kumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC stężenia w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [¹⁴C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30- < 90 ml/min) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości klirensu kreatyniny, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max}, odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Wskaźnik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Dzieci i młodzież

W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.

W pediatrycznym badaniu fazy 3 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmianę wartości HbA_{1c} względem punktu początkowego) empagliflozyny w dawce 10 mg z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowana zależność między ekspozycją a odpowiedzią była ogółem porównywalna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Doustne podawanie empagliflozyny prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów.

Obserwowana średnia geometryczna stężenia minimalnych i średnia geometryczna stężenia w stanie stacjonarnym 1,5 godziny po podaniu wynosiły 26,6 nmol/l i 308 nmol/l w przypadku stosowania 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 67,0 nmol/l i 525 nmol/l w przypadku stosowania 25 mg empagliflozyny raz na dobę.

Metformina

Wchłanianie

Po podaniu doustnej dawki metforminy $t_{\max}$ osiąga się w ciągu 2,5 godziny. Całkowita biodostępność tabletki 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy wynosi około 50–60% u osób zdrowych. Po podaniu doustnej dawki niewchłaniana część odzyskana ze stolca stanowi 20–30%. Po podaniu doustnej dawki wchłanianie metforminy jest wysycalne i niecałkowite. Przypuszcza się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Przy zalecanych dawkach metforminy i schematach dawkowania, stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga się w ciągu 24–48 godzin. Jest ono na ogół mniejsze niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w surowicy ($C_{\max}$) nie przekraczało 5 mikrogramów/ml, nawet przy dawkach maksymalnych.

Posiłek zmniejsza zakres wchłaniania i nieco opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg chlorowodoru metforminy obserwowano maksymalne stężenie w osoczu mniejsze o 40%, zmniejszenie AUC o 25% i wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o 35 minut. Znaczenie kliniczne takich różnic nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest pomijalne. Metformina częściowo wnika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Najprawdopodobniej czerwone krwinki stanowią drugi kompartment dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosiła 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania w kanalikach nerkowych. Po podaniu doustnej dawki pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi mniej więcej 6,5 godziny.

W razie zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a tym samym okres półtrwania eliminacji ulega wydłużeniu, co prowadzi do podwyższonego stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Badanie pojedynczej dawki: po podawaniu pojedynczych dawek 500 mg chlorowodoru metforminy, dzieci i młodzież wykazywały podobny profil farmakokinetyki jak zdrowi dorośli.

Badanie z wielokrotnym podawaniem dawek: Po wielokrotnym podawaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-t}) były, odpowiednio, o 33% i 40% mniejsze niż u dorosłych z cukrzycą, którzy otrzymywali wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Znaczenie kliniczne tego faktu jest ograniczone, ponieważ dawkę dobiera się indywidualnie na podstawie kontroli glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Empagliflozyna i metformina

Przeprowadzono ogólne badania toksyczności u szczurów trwające maksymalnie 13 tygodni, w których podawano skojarzenie empagliflozyny i metforminy. Nie wykazały one żadnych dodatkowych narządów docelowych w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie empagliflozyny lub metforminy. Niektóre odpowiedzi, takie jak wpływ na fizjologię nerek, równowagę elektrolitową oraz równowagę kwasowo-zasadową, nasilały się w leczeniu skojarzonym. Jednakże tylko hipochloremię uznano za działanie niepożądane przy ekspozycjach przekraczających około dziewięciokrotnie i trzykrotnie kliniczną AUC ekspozycji na maksymalną zalecaną dawkę, odpowiednio, empagliflozyny i metforminy.

Badanie rozwoju zarodkowo-płodowego u ciężarnych samic szczura nie wskazało na działania teratogenne przypisywane jednoczesnemu stosowaniu empagliflozyny i metforminy przy ekspozycjach około czternastokrotnie przekraczających kliniczną AUC ekspozycji na empagliflozynę związaną z największą dawką oraz czterokrotnie przekraczających kliniczną AUC ekspozycji na metforminę związaną z dawką 2 000 mg.

Empagliflozyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W długookresowych badaniach toksyczności na gryzoniach i psach objawy działania toksycznego zaobserwowano przy ekspozycji równej lub większej od 10-krotności klinicznej dawki empagliflozyny. Większość działań toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi związanymi z wydalaniem glukozy z moczem i zaburzeniem równowagi elektrolitowej i obejmowała zmniejszenie masy ciała i zawartości tłuszczu w organizmie, nasilone spożycie pokarmu, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i wzrost wartości innych parametrów surowicy odzwierciedlających nasilenie metabolizmu białek i glukoneogenezy, zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz i glukozuria, oraz zmiany na poziomie mikroskopowym takie jak mineralizacja nerek oraz niektórych tkanek miękkich i naczyń. Mikroskopowe dowody

tych następstw farmakologicznych w nerkach obserwowane u niektórych gatunków obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, mineralizację kanalików i miedniczek nerkowych przy ekspozycji (AUC) około 4-krotnie większej od ekspozycji na empagliflozynę związanej z dawką 25 mg.

Empagliflozyna nie ma działania genotoksycznego.

W 2-letnim badaniu działania rakotwórczego empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic szczurów aż do maksymalnej dawki 700 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 72-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC) na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano występowanie związanych z leczeniem łagodnych proliferacyjnych zmian naczyniowych (naczyniaków) krezkowych węzłów chłonnych przy maksymalnych dawkach, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 26-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. U samców szczurów obserwowano większą częstość występowania nowotworów z komórek śródmiąższowych w jądrach przy dawce 300 mg/kg/dobę i większej, ale nie przy dawce 100 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 18-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Oba te nowotwory często występują u szczurów i obserwacja ta najprawdopodobniej nie ma znaczenia dla człowieka.

Empagliflozyna nie zwiększyła częstości występowania nowotworów u samic myszy aż do maksymalnej dawki 1 000 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 62-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Empagliflozyna wywoływała nowotwory nerek u samców myszy przy dawce 1 000 mg/kg/dobę, ale nie przy dawce 300 mg/kg/dobę, co odpowiada w przybliżeniu 11-krotności maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Mechanizm działania związany z tymi nowotworami zależy jest od naturalnej predyspozycji samców myszy do zaburzeń funkcji nerek oraz szlaku metabolicznego niewystępującego u ludzi. Uważa się, że takie nowotwory nerek u samców myszy nie mają odniesienia do ludzi.

Przy ekspozycji wystarczająco przekraczającej ekspozycję na empagliflozynę u ludzi przy dawkach leczniczych nie zaobserwowano niekorzystnego działania na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy. Empagliflozyna podawana w okresie organogenezy nie miała działania teratogenne. Tylko przy dawkach toksycznych dla matki empagliflozyna powodowała wygięcie kości kończyn i zwiększony wskaźnik utraty zarodka lub płodu u królików.

W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej u szczurów zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przy ekspozycji matek około 4-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Nie zaobserwowano takiego efektu przy ekspozycji ogólnoustrojowej równej maksymalnej ekspozycji klinicznej na empagliflozynę. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest niejasne.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na młode szczury, kiedy empagliflozynę podawano od 21. dnia po porodzie do 90. dnia po porodzie, obojętne, minimalne lub umiarkowane poszerzenie kanalików nerkowych i miednicy zaobserwowano u młodych szczurów wyłącznie po zastosowaniu dawki 100 mg/kg/doba, co odpowiada ok. 11-krotności maksymalnej dawki klinicznej wynoszącej 25 mg. Rezultaty te cofały się po 13-tygodniowym okresie, w którym nie podawano leku.

Metformina

Dane przedkliniczne metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości lub toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Przy poziomach dawek wynoszących 500 mg/kg/dobę podawanych szczurom rasy Wistar Hannover, związanych z siedmiokrotnym przekroczeniem maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (MRHD, ang. maximum recommended human dose) metforminy, obserwowano działanie teratogenne metforminy, najbardziej widoczne jako zwiększenie liczby wad szkieletu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane i Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana
Kopowidon (nominalna wartość K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Tlenek żelaza żółty (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane i Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana
Kopowidon (nominalna wartość K 28)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Tlenek żelaza czarny (E172)
Tlenek żelaza czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane z folii PVC/PVDC/aluminiowej, podzielone na dawki pojedyncze.
Wielkości opakowania: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 120 (2 opakowania po 60 x 1), 180 (2 opakowania po 90 x 1) i 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane

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

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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

EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 kwietnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Francja

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paryż
Francja

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej

stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/001 10 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/002 14 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/003 30 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/004 56 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/005 60 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/037 90 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/006 100 x 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (perforowane)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki
empagliflozyna/ metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX – 5 mg/850 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/007 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/008 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/009 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZBIORCZE – ZAWIERAJĄCE OPAKOWANIA BEZ BLUE
BOX - 5 mg/850 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/007 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/008 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/009 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/010 10 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/011 14 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/012 30 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/013 56 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/014 60 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/038 90 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/015 100 x 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (perforowane)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletki
empagliflozyna/ metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX – 5 mg/1 000 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/016 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/017 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/018 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZBIORCZE – ZAWIERAJĄCE OPAKOWANIA BEZ BLUE
BOX - 5 mg/1 000 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/016 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/017 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/018 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/019 10 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/020 14 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/021 30 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/022 56 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/023 60 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/039 90 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/024 100 x 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (perforowane)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki
empagliflozyna/ metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/025 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/026 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/027 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE ZBIORCZE –ZAWIERAJĄCE OPAKOWANIA BEZ BLUE
BOX - 12,5 mg/850 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/025 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/026 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/027 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/028 10 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/029 14 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/030 30 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/031 56 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/032 60 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/040 90 x 1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/033 100 x 1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (perforowane)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki
empagliflozyna/ metformina HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX –
12,5 mg/1 000 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze: 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/034 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/035 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/036 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE ZBIORCZE –ZAWIERAJĄCE OPAKOWANIA BEZ BLUE
BOX - 12,5 mg/1 000 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 x 1 tabletek powlekanych. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1003/034 120 (2 opakowania po 60 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/035 180 (2 opakowania po 90 x 1) tabletek powlekanych
EU/1/15/1003/036 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane
Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
empagliflozyna/chlorowodorek metforminy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Synjardy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Synjardy
3. Jak przyjmować lek Synjardy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Synjardy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Synjardy i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Synjardy

Synjardy zawiera dwie substancje czynne, empagliflozynę i metforminę. Każda z nich należy do grupy leków nazywanych „doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi”. Są to leki przyjmowane doustnie w leczeniu cukrzycy typu 2.

Co to jest cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, która zależy zarówno od genów, jak i od stylu życia. U pacjenta z cukrzycą typu 2 trzustka nie produkuje ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia glukozy we krwi, a organizm nie jest w stanie skutecznie wykorzystać wyprodukowanej insuliny. Prowadzi to do zbyt wysokiego stężenia glukozy we krwi, co z kolei może powodować zaburzenia, takie jak choroba serca, choroba nerek, pogorszenie wzroku i słabe krążenie krwi w kończynach.

Jak działa lek Synjardy

Empagliflozyna należy do grupy leków o nazwie inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Jej działanie polega na blokowaniu białka SGLT2 w nerkach. Powoduje to usuwanie glukozy z moczu. Metformina działa w inny sposób w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi, przede wszystkim w wyniku blokowania produkcji glukozy w wątrobie.

W związku z tym lek Synjardy zmniejsza ilość cukru we krwi. Lek ten może również zapobiegać chorobom serca.

W jakim celu stosuje się lek Synjardy

- Lek Synjardy jest stosowany jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 i więcej lat, jeżeli cukrzyca nie da się

opanować stosowaniem tylko metforminy lub metforminy z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

- Lek Synjardy może być też stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Mogą to być leki zażywane doustnie lub podawane we wstrzyknięciach, takie jak insulina.
- Ponadto lek Synjardy można stosować zamiast empagliflozyny i metforminy w osobnych tabletkach. Jeżeli pacjent przyjmuje ten lek, powinien przerwać przyjmowanie empagliflozyny i metforminy w oddzielnych tabletkach, żeby uniknąć przedawkowania.

Ważne jest dalsze stosowanie przez pacjenta diety i planu ćwiczeń fizycznych zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Synjardy

Kiedy nie przyjmować leku Synjardy

- jeśli pacjent ma uczulenie na empagliflozynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca na przykład: ciężka hiperglikemia (bardzo duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust;
- jeśli u pacjenta wystąpił kiedyś cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- jeśli pacjent ma poważną chorobę nerek. Lekarz może zmniejszyć dawkę dobową lub przepisać pacjentowi inny lek (patrz również punkt 3, „Jak przyjmować lek Synjardy”);
- jeśli u pacjenta wystąpiło ciężkie zakażenie, takie jak zakażenie płuc, oskrzeli lub nerek. Ciężkie zakażenia mogą doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, co może narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- jeśli pacjent utracił dużo wody z organizmu (odwodnienie), np. z powodu długotrwałej lub ciężkiej biegunki, albo jeżeli wymiotował kilka razy z rzędu. Odwodnienie może doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, co może narazić pacjenta na ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ostrej niewydolności serca lub ostatnio przeżył zawał serca, ma poważne zaburzenia krążenia (takie jak „wstrząs”) lub zaburzenia oddychania. Może to doprowadzić do niewystarczającego zaopatrzenia tkanek w tlen, co może narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- jeśli pacjent ma zaburzenia wątroby;
- jeśli pacjent spożywa duże ilości alkoholu, codziennie lub tylko okazjonalnie (patrz punkt „Stosowanie leku Synjardy z alkoholem”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Synjardy może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w którym jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Synjardy, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Synjardy i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji, jeśli:

- u pacjenta występuje genetycznie odziedziczona choroba wpływająca na mitochondria (wytwarzające energię struktury w komórkach), taka jak zespół MELAS (encefalopatia mitochondrialna, miopatia, kwasica mleczanowa i incydenty podobne do udarów, ang. mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) lub odziedziczona po matce cukrzyca i głuchota (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness).
- u pacjenta po rozpoczęciu stosowania metforminy wystąpił którykolwiek z poniższych objawów: drgawki, pogorszenie zdolności poznawczych, trudności w poruszaniu ciała, objawy wskazujące na uszkodzenie nerwów (np. ból lub drętwienie), migrena i głuchota.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Przed rozpoczęciem przyjmowania oraz podczas stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występuje szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem i przerwać przyjmowanie tego leku do momentu udzielenia przez lekarza dalszych zaleceń. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – rzadkim, ale ciężkim, niekiedy zagrażającym życiu powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- jeśli pacjent ma „cukrzycę typu 1” – ten typ cukrzycy zwykle pojawia się w młodym wieku i polega na tym, że organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny. Pacjent nie powinien przyjmować leku Synjardy, jeśli ma cukrzycę typu 1.
- jeśli u pacjenta występuje ryzyko odwodnienia, na przykład:
 - jeśli u pacjenta występują wymioty, biegunka lub gorączka, lub jeśli pacjent nie jest w stanie jeść lub pić;
 - jeśli pacjent przyjmuje leki, które zwiększają wytwarzanie moczu [leki moczopędne] lub obniżają ciśnienie krwi;
 - jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej.

Możliwe objawy wymieniono w punkcie 4 w podpunkcie „odwodnienie”. Lekarz może poprosić pacjenta, aby przerwał stosowanie leku Synjardy do czasu powrotu do zdrowia, aby uniknąć utraty

zbyt dużej ilości płynów z organizmu. Pacjent powinien zapytać, jakie są sposoby zapobiegania odwodnieniu.

- jeśli pacjent ma poważne zakażenie nerek lub dróg moczowych połączone z gorączką. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Synjardy do czasu wyzdrowienia;
- jeśli pacjent musi zostać poddany badaniu z użyciem środków kontrastowych zawierających jod (takiemu jak badanie rentgenowskie lub tomografia komputerowa). Więcej informacji można znaleźć poniżej w punkcie „Lek Synjardy a inne leki”.

Jeśli u pacjenta wystąpi zespół takich objawów, jak ból, wrażliwość na dotyk, zaczerwienienie lub obrzęk zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem, z jednoczesną gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Mogą to być objawy rzadkiego, ale ciężkiego lub nawet zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, prowadzącego do uszkodzenia tkanki podskórnej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia zgorzeli Fourniera.

Zabieg chirurgiczny

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Synjardy podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Synjardy.

Czynność nerek

Podczas leczenia lekiem Synjardy lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Pielęgnacja stóp

W przypadku wszystkich chorych na cukrzycę ważne jest regularne kontrolowanie stanu stóp oraz przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp udzielanych przez lekarza.

Stężenie glukozy w moczu

Z uwagi na działanie tego leku, w okresie jego przyjmowania test na zawartość glukozy w moczu będzie mieć wynik dodatni.

Dzieci i młodzież

Lek Synjardy można stosować u dzieci w wieku 10 i więcej lat w leczeniu cukrzycy typu 2. Ze względu na ograniczoną ilość danych zaleca się zachowanie ostrożności, stosując lek u dzieci w wieku od 10 do 12 lat. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne.

Lek Synjardy a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Synjardy przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Synjardy.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Synjardy przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne), ponieważ lek Synjardy może zwiększać ryzyko utraty zbyt dużej ilości płynów. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Synjardy. Możliwe objawy utraty zbyt dużej ilości płynów z organizmu wymienione są w punkcie 4.
- inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonilomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki tych leków, aby zapobiec nadmiernemu zmniejszeniu zawartości cukru we krwi (hipoglikemii).

- leki, które mogą zmieniać stężenie metforminy we krwi, szczególnie w przypadku pacjentów z obniżoną czynnością nerek (takie jak werapamil, ryfampicyna, cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol, kryzotynib, olaparib).
- leki rozszerzające oskrzela (agoniści receptorów beta-2), które stosuje się w leczeniu astmy.
- kortykosteroidy (podawane doustnie, w zastrzyku lub wziewnie), które stosuje się w leczeniu stanu zapalnego w chorobach takich jak astma lub zapalenie stawów.
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb),
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).
- leki zawierające alkohol (patrz punkt „Stosowanie leku Synjardy z alkoholem”).
- środki kontrastowe zawierające jod (leki stosowane podczas badań rentgenowskich, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- jeśli pacjent przyjmuje lit, ponieważ lek Synjardy może zmniejszać stężenie litu we krwi.

Stosowanie leku Synjardy z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Synjardy, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przyjmować leku Synjardy, jeśli pacjentka jest w ciąży. Nie wiadomo, czy lek ten jest szkodliwy dla nienarodzonych dzieci.

Metformina przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego. Nie wiadomo czy empagliflozyna przenika do mleka ludzkiego. Nie przyjmować leku Synjardy, jeśli pacjentka karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Synjardy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika i (lub) insuliną może być przyczyną zbyt dużego zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemii), co może powodować takie objawy, jak drżenie, pocenie się i zaburzenia widzenia, co z kolei może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy podczas przyjmowania leku Synjardy, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy maszyn.

3. Jak przyjmować lek Synjardy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjąć

Dawka leku Synjardy różni się w zależności od stanu pacjenta i dawek leków przeciwcukrzycowych, które pacjent aktualnie przyjmuje. Lekarz, w razie konieczności, skoryguje dawkę leku i powie pacjentowi, jaką dokładnie dawkę powinien przyjmować.

Zalecana dawka to jedna tabletką dwa razy na dobę. Lekarz zazwyczaj rozpoczyna leczenie lekiem Synjardy, przepisując moc tabletek, która zapewnia taką samą dawkę metforminy, jaką pacjent już przyjmuje (850 mg lub 1000 mg dwa razy na dobę) i najmniejszą dawkę empagliflozyny (5 mg dwa razy na dobę). Jeśli pacjent przyjmuje już obydwa leki oddzielnie, lekarz rozpocznie leczenie tabletkami leku Synjardy, które będą zawierały takie same dawki obu leków. Jeśli pacjent ma

zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę lub zdecydować o użyciu innego leku.

Przyjmowanie tego leku

- Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Tabletki należy przyjmować podczas posiłków, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo podrażnienia żołądka.
- Tabletki należy przyjmować dwa razy na dobę doustnie.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Synjardy razem z innym lekiem przeciwcukrzycowym. Wszystkie leki należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia. Lekarz zdecyduje, kiedy należy dostosować dawki w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi.

Odpowiednia dieta i ćwiczenia fizyczne ułatwiają organizmowi skuteczniejsze wykorzystanie cukru. Ważne jest, aby pacjent, podczas stosowania leku Synjardy, w dalszym ciągu stosował dietę i wykonywał ćwiczenia fizyczne zalecone przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Synjardy

W razie przyjęcia większej niż zalecana ilości tabletek leku Synjardy, u pacjenta może wystąpić kwasica mleczanowa. Objawy kwasicy mleczanowej są nieswoiste, takie jak silne mdłości, wymioty, ból brzucha ze skurczami mięśni, złe samopoczucie ogólne z silnym zmęczeniem oraz zaburzenia oddychania. Dalszymi objawami są spadek temperatury ciała i spowolnienie akcji serca. **W razie wystąpienia takich objawów u pacjenta, konieczne może być natychmiastowe leczenie szpitalne, ponieważ kwasica mleczanowa może prowadzić do śpiączki. Należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku i od razu skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem (patrz punkt 2). Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.**

Pominięcie przyjęcia leku Synjardy

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją natychmiast po przypomnieniu sobie o niej. Jeżeli pacjent przypomni sobie dopiero wtedy, gdy jest już czas na przyjęcie następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku. Nie należy stosować podwójnej dawki tego leku.

Przerwanie przyjmowania leku Synjardy

Nie należy przerywać przyjmowania leku Synjardy bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, chyba że pacjent podejrzewa u siebie występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy mleczanowej lub jeśli u pacjenta występuje stan, który może wiązać się z odwodnieniem (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Po przerwaniu przyjmowania leku Synjardy może się zwiększyć stężenie cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Ciężka reakcja alergiczna, występująca niezbyt często (może wystąpić u najwyżej 1 na 100 pacjentów)

Do możliwych objawów przedmiotowych ciężkiej reakcji alergicznej należą:

- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, który może prowadzić do trudności w oddychaniu lub połykaniu.

Kwasica mleczanowa, występująca bardzo rzadko (może wystąpić u najwyżej 1 na 10 000 pacjentów)

Lek Synjardy może bardzo rzadko powodować wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt 2). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, **należy przerwać przyjmowanie leku Synjardy i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

Cukrzycowa kwasica ketonowa, występująca rzadko (może wystąpić u najwyżej 1 na 1000 pacjentów)

Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 2):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi,
- szybka utrata masy ciała,
- nudności lub wymioty,
- ból brzucha,
- silne pragnienie,
- szybkie i głębokie oddechy,
- splątanie,
- niezwykła senność lub zmęczenie,
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Synjardy.

W razie zauważenia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy możliwie niezwłocznie powiadomić lekarza:

Za małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), obserwowane bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

W razie przyjmowania leku Synjardy razem z innym lekiem, który może obniżyć stężenie cukru we krwi, takim jak pochodna sulfonilomocznika lub insulina, istnieje zwiększone ryzyko za małego stężenia cukru we krwi. Objawami za małego stężenia cukru we krwi są:

- drżenie, pocenie się, uczucie silnego lęku lub splątania, szybka praca serca
- silny głód, ból głowy

Lekarz poinformuje pacjenta jak leczyć za małe stężenie cukru we krwi i co robić w razie wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów. W razie wystąpienia objawów małego stężenia cukru we krwi należy zjeść tabletki z glukozą, słodką przekąskę lub wypić sok owocowy. Zmierzyć stężenie cukru we krwi, jeśli to możliwe, i odpocząć.

Zakażenie dróg moczowych, obserwowane często (może wystąpić u najwyżej 1 na 10 pacjentów)

Objawy zakażenia dróg moczowych obejmują:

- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- mętny wygląd moczu
- ból w okolicy miednicy lub ból w połowie pleców (jeśli zakażenie obejmuje nerki)

Naglące parcie na mocz lub częstsze oddawanie moczu może być spowodowane przez mechanizm działania leku Synjardy, jednakże mogą to być też objawy zakażenia dróg moczowych; w razie zauważenia nasilenia takich objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

Odwodnienie, obserwowane niezbyt często (może wystąpić u najwyżej 1 na 100 pacjentów)

Objawy odwodnienia nie są swoiste, mogą jednak obejmować:

- nietypowe pragnienie
- uczucie oszołomienia lub zawroty głowy po wstaniu
- utrata świadomości lub omdlenie

Inne działania niepożądane występujące podczas stosowania leku Synjardy:

Bardzo często

- mdłości (nudności), wymioty
- biegunka lub ból brzucha
- utrata apetytu

Często

- drożdżakowe zakażenie narządów płciowych (drożdżyca)
- oddawanie większej ilości moczu lub częściej niż zwykle
- swędzenie
- wysypka lub zaczerwienienie skóry – może towarzyszyć temu świąd oraz wypukłe guzki, sączenie się płynu lub pęcherze
- zmiany odczuwania smaku
- pragnienie
- testy krwi mogą wykazać zwiększenie zawartości tłuszczów (cholesterolu) we krwi
- zaparcie
- zmniejszone lub niskie stężenie witaminy B12 we krwi (objawami mogą być skrajne zmęczenie (wyczerpanie), bolesny i czerwony język (zapalenie języka), mrowienie (parestezje) lub błądź lub zażółcenie skóry). Lekarz może zlecić wykonanie pewnych badań w celu ustalenia przyczyny tych objawów, ponieważ niektóre z nich mogą być również spowodowane cukrzycą lub innymi niepowiązanymi przyczynami zdrowotnymi.

Niezbyt często

- pokrzywka
- wysięk lub ból podczas opróżniania pęcherza
- testy krwi mogą wykazać pogorszenie czynności nerek (stężenie kreatyniny lub mocznika)
- testy krwi mogą wykazać zwiększenie liczby czerwonych krwinek we krwi (hematokrytu)

Rzadko

- martwicze zapalenie powięzi krocza lub inaczej zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich zewnętrznych narządów płciowych albo okolicy między narządami płciowymi a odbytem

Bardzo rzadko

- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- zapalenie nerek (cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Synjardy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: EXP i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie zostało uszkodzone lub widoczne są ślady jego otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Synjardy

- Substancjami czynnymi leku są empagliflozyna i metformina.
- Każda tabletką powlekana (tabletką) leku Synjardy 5 mg/850 mg zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
- Każda tabletką powlekana (tabletką) leku Synjardy 5 mg/1 000 mg zawiera 5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.
- Każda tabletką powlekana (tabletką) leku Synjardy 12,5 mg/850 mg zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
- Każda tabletką powlekana (tabletką) leku Synjardy 12,5 mg/1 000 mg zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: skrobia kukurydziana, kopowidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
- Otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), talk.
Tabletki leku Synjardy 5 mg/850 mg i Synjardy 5 mg/1 000 mg zawierają ponadto żelaza tlenek żółty (E172). Tabletki leku Synjardy 12,5 mg/850 mg i Synjardy 12,5 mg/1 000 mg zawierają ponadto żelaza tlenek czarny (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Synjardy i co zawiera opakowanie

Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane to żółtawobiałe, owalne, dwuwypukłe tabletki. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S5” i logo Boehringer Ingelheim, a na drugiej „850”.

Tabletka ma 19,2 mm długości i 9,4 mm szerokości.

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletki powlekane to brązowawożółte, owalne, dwuwypukłe tabletki. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S5” i logo Boehringer Ingelheim, a na drugiej „1000”.

Tabletka ma 21,1 mm długości i 9,7 mm szerokości.

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane to różowawobiałe, owalne, dwuwypukłe tabletki. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S12” i logo Boehringer Ingelheim, a na drugiej „850”.

Tabletka ma 19,2 mm długości i 9,4 mm szerokości.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane to ciemnobrązowofioletowe, owalne, dwuwypukłe tabletki. Na jednej stronie tabletki wytłoczony jest symbol „S12” i logo Boehringer Ingelheim, a na drugiej „1000”. Tabletka ma 21,1 mm długości i 9,7 mm szerokości.

Tabletki pakowane są w blistry perforowane z folii PVC/PVDC/aluminiowej, podzielone na pojedyncze dawki. Wielkości opakowania: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 120 (2 opakowania po 60 x 1), 180 (2 opakowania po 90 x 1) i 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Francja

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paryż
Francja

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.