

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 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 tabletkę zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy

### Synjardy 5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 5 mg empagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

### Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

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

### Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

### Synjardy 5 mg/850 mg tabletki powlekane

Żółtawobiała, owalna, obustronnie wypukła tabletkę 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 tabletkę 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 tabletkę 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

Ciembrazowofioletowa, owalna, obustronnie wypukła tabletkę 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 w wieku co najmniej 18 lat chorujących na cukrzycę typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych

- u pacjentów, u których maksymalna tolerowana dawka metforminy stosowanej w monoterapii nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii,
- u pacjentów, u których stosowanie metforminy w skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi w tym z insuliną (dostępne dane dotyczące różnych skojarzeń, patrz punkty 4.5 i 5.1) było niewystarczające,
- u pacjentów, u których już stosowano leczenie skojarzone empagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletkę 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 dawki dobowej metforminy.

*W przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi w tym z insuliną jest niewystarczające*

U pacjentów, u których niewystarczające jest stosowanie metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi w tym z insuliną 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.

W odniesieniu do różnych dawek metforminy, produkt leczniczy Synjardy jest dostępny w dawkach 5 mg empagliflozyny plus 850 mg chlorowodoru metforminy, 5 mg empagliflozyny plus 1000 mg chlorowodoru metforminy, 12,5 mg empagliflozyny plus 850 mg chlorowodoru metforminy oraz 12,5 mg empagliflozyny plus 1000 mg chlorowodoru metforminy.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie należy stosować tego produktu leczniczego 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, 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 5.8). Z uwagi na ograniczone doświadczenie w stosowaniu empagliflozyny u pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Synjardy u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane 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. 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.

W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia. W takim przypadku należy opuścić pominiętą dawkę.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).
- Ostre stany, które potencjalnie mogą zmieniać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące wywoływać niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie choroby przewlekłej) takie jak: niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, świeży zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenie czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ogólne

Produktu leczniczego Synjardy nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. 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 niespecyficzných 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 cukrzycowa 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 poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej, ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie empagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

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

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.

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

#### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale poważne, (wysoka śmiertelność, o ile nie zostanie niezwłocznie wdrożone leczenie) powikłanie metaboliczne, które może wystąpić z powodu kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów przyjmujących metforminę dotyczyły przede wszystkim osób z cukrzycą z niewydolnością nerek lub nagłym pogorszeniem czynności nerek. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może być zaburzona, np. w przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty), na początku leczenia przeciwnadciśnieniowego lub diuretycznego oraz na początku leczenia niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). W razie wystąpienia wyżej wymienionych ostrych stanów należy tymczasowo przerwać stosowanie metforminy.

W celu uniknięcia kwasicy mleczanowej należy uwzględnić inne czynniki ryzyka, takie jak źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwała głódówka, nadużywanie alkoholu, zaburzenia czynności wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem (np. niewyrównana niewydolność serca, ostry zawał mięśnia sercowego) (patrz punkt 4.3).

Ryzyko kwasicy mleczanowej musi być brane pod uwagę w przypadku występowania nieswoistych objawów, takich jak skurcze mięśni, zaburzenia trawienia, np. ból brzucha i ciężka astenia. Pacjentów należy poinstruować o konieczności niezwłocznego informowania lekarza o tych objawach, zwłaszcza jeśli pacjent wcześniej dobrze tolerował produkt leczniczy Synjardy. Stosowanie produktu Synjardy należy przerwać, co najmniej tymczasowo, do momentu wyjaśnienia sytuacji. Wznowienie stosowania produktu Synjardy należy następnie rozważyć, uwzględniając stosunek korzyści do ryzyka i czynność nerek u danego pacjenta.

#### Rozpoznanie

Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha i hipotermii, po której następuje śpiączka. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych

obejmują obniżenie wartości pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów we krwi powyżej 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczany/pirogromiany. W przypadku kwasicy mleczanowej należy pacjenta niezwłocznie hospitalizować (patrz punkt 4.9).

Lekarze powinni ostrzec pacjentów o zagrożeniu i opisać objawy kwasicy mleczanowej.

### Zaburzenie czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmniejszenia skuteczności empagliflozyny, ze względu na jej mechanizm działania. Metformina jest wydalana przez nerki. Z tego powodu stężenie kreatyniny w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie:

- co najmniej raz w roku w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku w przypadku pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy w górnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których możliwe jest zaburzenie czynności nerek, na przykład w przypadku odwodnienia lub na początku leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego oraz na początku leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). W takich przypadkach zaleca się także kontrolę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia produktem Synjardy.

### 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 (patrz punkt 4.3).

### Uszkodzenie wątroby

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

### Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donacyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod w ramach badań radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Może to wywoływać kumulację metforminy i zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej. Z tego względu należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego przed lub w momencie badania i nie wznowiać stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu. Produkt leczniczy można ponownie zastosować dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że nie uległa ona dalszemu pogorszeniu (patrz punkt 4.5).

### Zabieg chirurgiczny

Ponieważ ten produkt leczniczy zawiera metforminę, należy przerwać jego podawanie na 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Na ogół nie należy wznowiać leczenia wcześniej niż po upływie 48 godzin po zabiegu chirurgicznym – dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa.

### 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.

#### Zakażenia dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była większa u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą niż u pacjentów otrzymujących placebo lub empagliflozynę w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą (patrz punkt 4.8). Powikłane zakażenia dróg moczowych (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub posocznica moczopochodna) występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Jednakże należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

#### 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. Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

#### Niewydolność serca

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy NYHA I-II jest ograniczone i brak jest doświadczeń w stosowaniu empagliflozyny w badaniach klinicznych u pacjentów z klasą NYHA III-IV.

#### Laboratoryjna analiza moczu

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

### **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*

Ponieważ produkt leczniczy Synjardy zawiera empagliflozynę, 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 sulfonylomocznika, 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 sprzężanie 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 na empagliflozynę. Należy unikać jednoczesnego podawania produktów o znanym działaniu indukującym enzymy UGT z uwagi na ryzyko zmniejszenia skuteczności.

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 werapamilem, inhibitorem P-gp, i bez werapamilu, co wskazuje, że hamowanie P-gp nie ma klinicznie znaczącego wpływu na empagliflozynę.

Badania interakcji obejmujące zdrowych ochotników sugerują, że na farmakokinetykę empagliflozyny nie ma wpływu jednoczesne podawanie metforminy, glimepirydu, pioglitazonu, sitagliptyny, linagliptyny, warfaryny, werapamilu, ramiprylu, symwastatyny, torasemidu i hydrochlorotiazyd.

#### *Wpływ empagliflozyny na inne produkty lecznicze*

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 *in vivo* uważa się za bardzo mało prawdopodobne, by empagliflozyna powodowała interakcje z produktami leczniczymi 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, ramipiryłu, digoksyny, leków moczopędnych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

## Metformina

### Skojarzenia niezalecane

W ostrym zatruciu alkoholowym (szczególnie w przypadku głodowania, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby) istnieje ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej ze względu na substancję czynną metforminę (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Substancje kationowe, które są wydalane w wyniku wydzielania w kanalikach nerkowych (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą na zasadzie konkurencji o wspólne systemy transportowe w kanalikach nerkowych.

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod w ramach badań radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek, co prowadzi do kumulacji metforminy i ryzyka kwasicy mleczanowej. Z tego względu należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego przed badaniem lub podczas badania i nie rozpoczynać ponownego stosowania przez 48 godzin po badaniu. Produkt leczniczy można ponownie zastosować dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że nie uległa ona dalszemu pogorszeniu (patrz punkt 4.4).

### Skojarzenia wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Glikokortykoidy (podawane ogólnoustrojowo lub miejscowo), agoniści receptorów beta-2 i leki moczopędne wykazują własne działanie hiperglikemizujące. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. W razie konieczności należy skorygować dawkę przeciwhiperglikemicznego produktu leczniczego w trakcie leczenia i po przerwaniu leczenia innym produktem leczniczym.

### 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).

## **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 nieprawidłowymi 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

Łącznie 7052 pacjentów z cukrzycą typu 2 było leczonych w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Spośród nich 4740 pacjentów leczono empagliflozyną w skojarzeniu z metforminą.

Prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania z grupami kontrolnymi przyjmującymi placebo, z okresem ekspozycji na badany lek wynoszącymi 18–24 tygodnie, objęły 3456 pacjentów, z których 1271 leczono empagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą, a 1259 — empagliflozyną w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym w badaniach klinicznych była hipoglikemia podczas stosowania skojarzenia z insuliną i (lub) pochodną sulfonilomocznika, zakażenia dróg moczowych, zakażenia dróg płciowych oraz zwiększone oddawanie moczu (patrz opis wybranych objawów niepożądanych). 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 1: Działania niepożądane zgłoszone w badaniach kontrolowanych placebo

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyst często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych <sup>1,2</sup> zakażenie dróg moczowych <sup>1,2</sup>			
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylo-mocznika lub insuliną) <sup>1</sup>			Cukrzycowa kwasica ketonowa <sup>a, b</sup>	kwasica mleczanowa <sup>3</sup> niedobór witaminy B12 <sup>3, 4</sup>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zaburzenia smaku <sup>3</sup>			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			zmniejszenie objętości płynów <sup>1,2</sup>		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	objawy ze strony żołądka i jelit <sup>3,5</sup>				
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby <sup>3</sup> zapalenie wątroby <sup>3</sup>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		świąd (uogólniony)			rumień <sup>3</sup> pokrzywka <sup>3</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		zwiększone oddawanie moczu <sup>1,2</sup>	dyzuria <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> patrz dodatkowe informacje podane poniżej

<sup>2</sup> Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii empagliflozyną

<sup>3</sup> Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii metforminą

<sup>4</sup> Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może, w bardzo rzadkich przypadkach, powodować znaczący klinicznie niedobór witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczną)

<sup>5</sup> 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.

<sup>a</sup> obserwowana po wprowadzeniu produktu do obrotu

<sup>b</sup> patrz punkt 4.4

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach.

#### *Ogólna hipoglikemia*

Częstość występowania pacjentów z incydentami hipoglikemii była podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą. 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 (hipoglikemia wymagająca interwencji)*

Częstość występowania pacjentów z incydentami ciężkiej hipoglikemii była mała (< 1%) i podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą. 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.

### 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.

### 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 wydalanie 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  $\geq 75$  lat epizody zmniejszenia objętości płynów zgłaszano u jednego pacjenta leczonego empagliflozyną w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą.

#### 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.

#### 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 chlorowoderek 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.

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- $\beta$ , ang. Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ). 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.

### 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 syntezę 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

Łącznie 4704 pacjentów z cukrzycą typu 2 było leczonych w 7 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo lub lekiem aktywnym trwających co najmniej 24 tygodnie, z których 1109 otrzymywało empagliflozynę w dawce 10 mg, a 1863 otrzymywało empagliflozynę w dawce 25 mg w skojarzeniu z terapią metforminą. Wśród nich, ogółem 530 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Z tej liczby, 266 pacjentów było leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, a 264 — empagliflozyną w dawce 25 mg.

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.

*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 2). 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 2: Wyniki parametrów skuteczności w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo

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



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

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

<sup>b</sup> Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

<sup>3</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

\* wartość  $p < 0,0001$

\*\* wartość  $p < 0,01$

#### 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 3) 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 zmniejszenie

odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemicznymi w porównaniu z glimepirydem (2,5% dla empagliflozyny; 24,2% dla glimepirydu,  $p < 0,0001$ ).

Tabela 3: Wyniki badania skuteczności w 104 tygodniu badania z kontrolą aktywną porównującego empagliflozynę z glimepirydem jako leczenie dodane do metforminy<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS) z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF) przed podaniem ratunkowego leczenia hipoglikemizującego

<sup>b</sup> Maksymalnie 4 mg glimepirydu

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> Nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

<sup>3</sup> 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 znamiennej statystycznie poprawę wartości HbA1c w porównaniu z placebo (Tabela 4).

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

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

<sup>a</sup> Analiza podgrup pacjentów z dodatkowym leczeniem podstawowym metforminą (FAS, LOCF)

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

<sup>1</sup> Średnia skorygowana wobec wartości początkowej

<sup>2</sup> nie oceniano pod kątem znamienności statystycznej w ramach procedury sekwencyjnych testów potwierdzających

<sup>3</sup> 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 5).

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 5: Wyniki parametrów skuteczności w tygodniu 18 i 78 w badaniu kontrolowanym placebo oceniającym empagliflozynę jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową i metforminą<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> 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

<sup>1</sup> 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.

#### Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W prospektywnej zdefiniowanej z góry metaanalizie niezależnie zweryfikowanych incydentów sercowo-naczyniowych w 12 badaniach klinicznych fazy 2 i 3 z udziałem 10 036 pacjentów z cukrzycą typu 2, empagliflozyna nie zwiększyła ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

#### Stężenie glukozy 2 godziny po posiłku

Leczenie empagliflozyną w terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika: 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).

### Cisnienie 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-godzinnego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oznaczonego przez ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (Tabela 6). Leczenie empagliflozyną spowodowało zmniejszenie SBP i DBP w pozycji siedzącej.

Tabela 6: Wyniki badania skuteczności w 12 tygodniu badania z kontrolą placebo oceniającego empagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowanym ciśnieniem krwi <sup>a</sup>

	Placebo	empagliflozyna	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) w Tygodniu 12<sup>1</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	7,90	7,87	7,92
Zmiana od wartości początkowej <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Różnica względem placebo <sup>1</sup> (95% CI) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>24-godzinne SBP w Tygodniu 12<sup>3</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	131,72	131,34	131,18
Zmiana od wartości początkowej <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Różnica względem placebo <sup>4</sup> (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>24-godzinne DBP w Tygodniu 12<sup>3</sup></b>			
Wartość początkowa (średnia)	75,16	75,13	74,64
Zmiana od wartości początkowej <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Różnica względem placebo <sup>5</sup> (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Populacja pełnej analizy (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego

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

<sup>3</sup> LOCF, wartości ocenzone po zastosowaniu przeciwcukrzycowego leczenia ratunkowego lub zmianie przeciwnadciśnieniowego leczenia ratunkowego

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

<sup>5</sup> 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 i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **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 i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol\*h 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 sprzężanie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukurylotransferazy 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 osiągnęło po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się kumulację, sięgająca maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC stężenia w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [ $^{14}C$ ] 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/m<sup>2</sup>, w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *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/m<sup>2</sup> niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### Dzieci i młodzież

Dotychczas nie przeprowadzano badań nad farmakokinetyką empagliflozyny u dzieci i młodzieży.

### 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 czterynastokrotnie 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 naczyń (naczyniaków) 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 śródmiażdżowych 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  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

### **8. <NUMER POZWOLENIA> <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

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grecja

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**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), 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 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/002 14 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/003 30 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/004 56 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/005 60 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/037 90 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/006 100 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/850 mg

**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**

### **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 tabletkę 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/850 mg

**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 tabletki zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 60 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 90 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/850 mg

## **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 tabletkę 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 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/011 14 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/012 30 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/013 56 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/014 60 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/038 90 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/015 100 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**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**

### **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 tabletkę 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**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 tabletki zawiera 5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

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

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 60 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 90 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 5 mg/1 000 mg



**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 tabletkę 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 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/020 14 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/021 30 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/022 56 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/023 60 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/039 90 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/024 100 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**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**

**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 tabletkę 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**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 tabletkę zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 60 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 90 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**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**

**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 tabletkę 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**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 tabletkę zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.

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

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 60 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 90 x 1 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, z których każde zawiera 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 x 60 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

## **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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem 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 jakiegokolwiek 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

Synjardy to lek przeciwcukrzycowy, który zawiera dwie substancje czynne, o nazwach empagliflozyna i metformina.

- Działanie empagliflozyny polega na blokowaniu pewnego białka w nerkach o nazwie kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2). SGLT2 zapobiega utracie glukozy (cukru zawartego we krwi) z moczem przez wchłanianie glukozy do krwi w procesie filtracji krwi przez nerki. Lek ten, poprzez blokowanie działania tego białka, powoduje usuwanie cukru zawartego we krwi z moczem. Pomaga to obniżyć stężenie cukru we krwi, które jest zbyt duże u pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Metformina działa w inny sposób w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi, przede wszystkim w wyniku blokowania produkcji glukozy w wątrobie.

Lek Synjardy jest stosowany jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów (w wieku 18 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. Mogą to być leki zażywane doustnie lub insulina stosowana we wstrzyknięciach.

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.

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.

## 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, np. z ciężką hiperglikemią (wysokim stężeniem glukozy we krwi), nudności, wymioty, odwodnienie, nagły spadek masy ciała 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: nagły spadek masy ciała, mdłości lub wymioty, ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust;
- jeśli u pacjenta wystąpił kiedyś cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- jeśli pacjent ma zaburzenia nerek;
- 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 nadmierne ilości alkoholu, codziennie lub tylko okazjonalnie (patrz punkt „Stosowanie leku Synjardy z alkoholem”).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- 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;
- 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. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – 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 75 lub więcej lat, bowiem zwiększone wydalanie moczu spowodowane przez ten lek może doprowadzić do zaburzenia równowagi płynów w organizmie i zwiększyć ryzyko

odwodnienia. Możliwe objawy wymienione są w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”, w podpunkcie „Odwodnienie”;

- jeśli pacjent ma 85 lub więcej lat, nie powinien rozpoczynać przyjmowania leku Synjardy;
- jeśli pacjent ma wymioty, biegunkę lub gorączkę lub nie jest w stanie jeść albo pić. Objawy te mogą doprowadzić do odwodnienia. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Synjardy do czasu ustąpienia tych objawów, aby zapobiec utracie przez organizm zbyt dużej ilości płynów;
- 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 wymaga podania zastrzyku ze środkiem kontrastującym, zawierającym jod, na przykład przed badaniem rentgenowskim lub tomografią. Pacjent będzie musiał poinformować o tym lekarza i przerwać przyjmowanie tego leku przed badaniem rentgenowskim lub w czasie jego trwania oraz przez dwa lub więcej dni po badaniu, w zależności od tego, jak działają jego nerki. Podawanie środków kontrastujących zawierających jod może osłabić czynność nerek i zwiększyć ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez metforminę zawartą w leku. Należy pamiętać, aby zapytać lekarza, kiedy można ponownie rozpocząć leczenie;
- jeśli pacjent ma mieć operację w znieczuleniu ogólnym. Pacjent powinien przerwać przyjmowanie leku Synjardy na co najmniej 48 godzin przed planowaną operacją ze znieczuleniem ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym i nie powinien na nowo rozpoczynać leczenia przez co najmniej 48 godzin po operacji. Ze względu na zawartość metforminy w leku, jednoczesne stosowanie znieczulenia może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych. Należy przestrzegać zaleceń lekarza w odniesieniu do przerywania i ponownego rozpoczynania stosowania tego leku.

#### **Należy pamiętać o szczególnym ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej.**

W związku z zawartością metforminy lek Synjardy może spowodować bardzo rzadkie, ale bardzo poważne powikłanie nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej wzrasta także w przypadku niewyrównanej cukrzycy, długotrwałej głodówki lub nadużywania alkoholu, niedoboru płynów ustrojowych (odwodnienia) z powodu ciężkiej biegunki lub wymiotów, zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w którym jakiś obszar ciała jest niewystarczająco zaopatrywany w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca). Ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków, diety oraz programu regularnej aktywności fizycznej, ponieważ może to ograniczyć ryzyko kwasicy mleczanowej. Początek kwasicy mleczanowej może być słabo zauważalny, a objawy mogą być nieswoiste, np. 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 przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, ponieważ kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki. Należy zaprzestać stosowania leku Synjardy i skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem.**

#### **Czynność nerek**

Przed rozpoczęciem przyjmowania oraz podczas przyjmowania tego leku pacjent będzie poddawany badaniom krwi w celu oceny pracy nerek.

#### **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**

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania u pacjentów z tej grupy wiekowej.

## **Lek Synjardy a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy koniecznie poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- lek stosowany w celu usunięcia wody z organizmu (lek moczopędny) , 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 „Możliwe działania niepożądane”.
- inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub pochodna sulfonylomocznika. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki tych leków, aby zapobiec nadmiernemu zmniejszeniu zawartości cukru we krwi (hipoglikemii).
- cymetydynę, lek stosowany do leczenia zaburzeń żołądka.
- 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 zawierające alkohol (patrz punkt „Stosowanie leku Synjardy z alkoholem”).
- środki kontrastowe zawierające jod (leki stosowane podczas badań rentgenowskich, patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

## **Stosowanie leku Synjardy z alkoholem**

W razie spożycia nadmiernej ilości alkoholu występuje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej (szczególnie w przypadku głodowania, niedożywienia lub choroby wątroby). Z tego powodu należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania leków zawierających alkohol podczas przyjmowania leku Synjardy (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

## **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**

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

Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z lekami z grupy pochodnych sulfonylomocznika 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, jak dokładnie dawkę powinien przyjmować.

Zalecana dawka to jedna tabletkę 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.

#### **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 4). 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. 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.

**W razie zauważenia któregokolwiek z poniższych poważnych lub potencjalnie poważnych działań niepożądanych, należy możliwie niezwłocznie przerwać przyjmowanie leku Synjardy i zgłosić się do lekarza:**

**Kwasica mleczanowa.** Metformina, jedna z substancji czynnych tego leku, może powodować występowanie bardzo rzadkiego (może występować u maksymalnie 1 osoby na 10 000), ale poważnego działania niepożądanego o nazwie „kwasica mleczanowa”. Stan ten polega na nagromadzeniu się kwasu mlekowego we krwi, co może spowodować zgon pacjenta. Kwasica mleczanowa to stan nagły, który musi być leczony w szpitalu. Dotyczy szczególnie pacjentów, których nerki nie działają prawidłowo.

Objawy kwasicy mleczanowej to:

- silne mdłości,
- wymioty, ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- silne zmęczenie,
- zaburzenia oddychania.

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. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

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

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

Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- 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 którejkolwiek 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 którejkolwiek 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
- zmiany odczuwania smaku

Niezbyt często

- wysiłek lub ból podczas opróżniania pęcherza

Bardzo rzadko

- obniżone stężenia witaminy B12 we krwi
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby
- zaczerwienienie skóry (rumień) lub swędząca wysypka (pokrzywka)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 się zauważy, 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 tabletkowa powlekana (tabletkowa) leku Synjardy 5 mg/850 mg zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
- Każda tabletkowa powlekana (tabletkowa) leku Synjardy 5 mg/1 000 mg zawiera 5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodoru metforminy.
- Każda tabletkowa powlekana (tabletkowa) leku Synjardy 12,5 mg/850 mg zawiera 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
- Każda tabletkowa powlekana (tabletkowa) 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, macrogol 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”. Tabletkowa 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”. Tabletkowa 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”. Tabletkowa 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”. Tabletkowa 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 Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grecja



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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

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

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) są stosowane łącznie z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. SGLT2 ulega ekspresji w proksymalnych kanalikach nerkowych i odpowiada za większość wchłaniania zwrotnego przefiltrowanej glukozy ze światła kanalików. Poprzez blokowanie działania SGLT2 substancje te powodują zwiększone wydalanie glukozy z moczem, tym samym obniżając stężenie glukozy we krwi w mechanizmie niezależnym od insuliny. W UE są obecnie dopuszczone do obrotu trzy inhibitory SGLT2 w postaci leków jednoskładnikowych i produktów złożonych z metforminą: kanagliflozyna (Invokana i Vokanamet), dapagliflozyna (Forxiga i Xigduo) i empagliflozyna (Jardiance i Synjardy). Szacuje się, że ekspozycja na te substancje wynosi odpowiednio 565 000 osobolat, 555 470 osobolat i 66 052 osobolat na całym świecie.

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA) jest ciężkim, często zagrażającym życiu stanem, który zazwyczaj rozwija się u chorych na cukrzycę, gdy stężenie insuliny jest bardzo niskie. W warunkach braku insuliny metabolizm przestawia się z wykorzystywania glikogenolizy jako źródła energii na lipolizę, co powoduje powstawanie ciał ketonowych. Ciała ketonowe cechują się niską pKa, w związku z czym ich nagromadzenie we krwi prowadzi do kwasicy. Kwasica może zostać częściowo zbuforowana przez dwuwęglanowy układ buforujący, jednak układ ten ulega szybko przeciążeniu i muszą się włączyć inne mechanizmy kompensacyjne. Ponadto zwiększone stężenia insuliny obok zwiększenia stężeń glukagonu w osoczu powodują uwolnienie glukozy przez wątrobę. Glukoza ulega częściowemu wydalaniu z moczem, co prowadzi do wielomoczu, odwodnienia oraz kompensacyjnego zwiększenia pragnienia i polidypsji. DKA występuje najczęściej u pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM) i na ogół towarzyszą jej zwiększone stężenia glukozy we krwi (>250 mg/dl). W badaniu, w którym opisywano wskaźniki populacyjne występowania DKA, współczynnik zapadalności na DKA wymagającą przyjęcia do szpitala u pacjentów z T2DM wynosił 0,5 na 1000 osobolat.

W dniu 19 maja 2015 r. EMA wykonała przeszukanie bazy danych Eudravigilance (EV) pod kątem trzech inhibitorów SGLT2. U pacjentów z T2DM zidentyfikowano 102 ciężkie i niekiedy zagrażające życiu przypadki DKA z sugerowanym związkiem przyczynowym z trzema substancjami czynnymi, co stanowi sygnał dotyczący bezpieczeństwa. W szeregu z tych zgłoszeń obraz omawianego stanu był nietypowy, ponieważ obserwowano jedynie umiarkowane zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Nietypowy obraz DKA u pacjentów z cukrzycą typu 2 może opóźnić postawienie rozpoznania i leczenie. Zgłoszono również 46 przypadków DKA u pacjentów otrzymujących inhibitory SGLT2 z powodu T1DM, która nie stanowi obecnie zatwierdzonego wskazania do stosowania tych produktów. W tym samym miesiącu FDA wydała ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków z tej grupy terapeutycznej, ostrzegające przed DKA. Z uwagi na ciężkość tych przypadków oraz ogólną prawidłowość obserwowaną w przypadku wszystkich tych produktów leczniczych, w dniu 10 czerwca 2015 r., na podstawie art. 20 rozporządzenia nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o opinię, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub uchylić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających kanagliflozynę, dapagliflozynę i empagliflozynę.

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Biorąc pod uwagę wszystkie dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, pochodzące z badań klinicznych i nieklinicznych, zgłoszeń postmarketingowych i opublikowanego piśmiennictwa, dotyczące ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2, PRAC uznał, że nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka u pacjentów z T2DM. DKA występuje na ogół u pacjentów z T1DM z wysokimi stężeniami glukozy we krwi. Przypadki opisane po stosowaniu inhibitorów SGLT2 występowały jednak zarówno u pacjentów z T2DM, jak i u pacjentów z T1DM. Ponadto w wielu przypadkach wartości stężenia glukozy we krwi były tylko umiarkowanie zwiększone lub prawidłowe. Przypadki DKA zgłaszano w przypadku wszystkich trzech SGLT2 dopuszczonych obecnie do obrotu w UE, co wskazuje na efekt klasy. Chociaż podmioty

odpowiedzialne szacowały nieco inne współczynniki zapadalności, nie wszystkie były obliczane zgodnie z międzynarodowymi standardami obliczania takiego współczynnika. Dalsze, inne kryteria włączenia i wykluczenia były stosowane w programach badań klinicznych produktów, w związku z czym populacje mogą nie wykazywać takiego samego wyjściowego ryzyka DKA i wszelkie bezpośrednie porównania zapadalności wymagają starannego rozważenia. Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że nic nie wskazuje na to, aby ryzyko różniło się pomiędzy produktami. Przemawia za tym również prawdopodobny wspólny mechanizm działania. Z uwagi na powyższe PRAC uznał, że DKA należy uwzględnić w drukach informacyjnych dotyczących wszystkich inhibitorów SGLT2, z częstością „rzadko”.

Nietypowy obraz przypadków DKA u chorych na cukrzycę leczonych inhibitorami SGLT2, w połączeniu nieswoistymi poza tym objawami wykazywanymi przez pacjentów z DKA może opóźnić rozpoznanie, a przez to prowadzić do rozwoju cięższych lub zagrażających życiu stanów. PRAC uznał, że w celu ograniczenia tego ryzyka lekarzy i pacjentów należy ostrzec za pośrednictwem druków informacyjnych, aby wzięli pod uwagę ryzyko nietypowej DKA w razie pojawienia się takich nieswoistych objawów, jak nudności, wymioty, jadłowstręt, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, splątanie, nietypowe zmęczenie lub senność. Pacjentom należy zalecić, aby skontaktowali się z lekarzem w celu wykonania badań w kierunku kwasicy ketonowej i przerwania leczenia inhibitorem SGLT2 w razie podejrzenia lub rozpoznania DKA.

Ponadto PRAC uznał, że należy dodać „DKA o nietypowym obrazie” jako istotne zidentyfikowane ryzyko do planu zarządzania ryzykiem (RMP) dotyczącego tych produktów. Istnieje kilka planowanych lub będących w toku postmarketingowych badań bezpieczeństwa mających na celu porównanie częstości występowania DKA podczas stosowania inhibitorów SGLT2 i innych leków hipoglikemizujących. Ponadto podmioty odpowiedzialne są zobowiązane do wyjaśnienia mechanizmu odpowiedzialnego za DKA wywołwaną przez inhibitory SGLT2. Są już planowane lub są w toku niekliniczne badania mechanistyczne dotyczące produktów zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę; wymagane jest również podjęcie takiego badania przez podmiot odpowiedzialny za produkty zawierające kanagliflozynę. Należy się spodziewać, że te badania umożliwią lepsze scharakteryzowanie ryzyka DKA i jego mechanizmu i powinny zostać uwzględnione w RMP dotyczącym tych produktów. Ponadto podmioty odpowiedzialne powinny sprawdzić wykonalność oznaczania hormonów w osoczu w trakcie nowych lub będących w toku badań, w celu zidentyfikowania prawidłowości zaburzeń hormonalnych, które mogą dodatkowo wyjaśnić mechanizm działania inhibitorów SGLT2, jeśli chodzi o wywoływanie kwasicy ketonowej.

PRAC doszedł również do wniosku, że ryzyko DKA, m.in. o nietypowym obrazie, wiąże się również z leczeniem inhibitorami SGLT2 u pacjentów z T1DM. Nie jest to zatwierdzone wskazanie do stosowania produktów zawierających inhibitory SGLT2. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują na to, że DKA występuje z dużą częstością u pacjentów z T1DM. PRAC uznał, że informację tę należy włączyć do druków informacyjnych oraz, biorąc pod uwagę, że nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania inhibitorów SGLT2 u pacjentów z T1DM, pracownikom służby zdrowia należy przypomnieć, że nie należy ich stosować w tym wskazaniu. Oczekuje się, że planowane i będące w toku badania nad stosowaniem leku (ang. drug utilisation studies, DUS) dotyczące produktów zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę dostarczą dodatkowych informacji na temat zakresu i charakteru ich stosowania niezgodnie z drukami informacyjnymi. Podmioty odpowiedzialne są zobowiązane do przedłożenia EMA ostatecznego sprawozdania z badań, gdy tylko będzie dostępne. Ponadto wymagane jest również podjęcie DUS przez podmiot odpowiedzialny za produkty zawierające kanagliflozynę, najlepiej na podstawie wtórnych danych obserwacyjnych pochodzących z istniejących baz danych. Należy odpowiednio zaktualizować RMP dotyczący tych wszystkich produktów.

Względnie długi czas do początku objawów obserwowany w badaniach klinicznych wskazuje na to, że istnieją dodatkowe czynniki przyczyniające się do rozwoju DKA. Co więcej, czynniki ryzyka opisywane w tych przypadkach są zgodne z opisywanymi wcześniej w piśmiennictwie i z czynnikami ryzyka typowymi dla populacji pacjentów (np. pacjenci z niewielką rezerwą czynności komórek beta,

ograniczone spożycie pokarmów lub ciężkie odwodnienie, nagłe zmniejszenie dawki insuliny i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę w wyniku ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużycia alkoholu). PRAC uznał, że należy je uwzględnić w informacji o produkcie i lekarzom należy zalecić, aby zapoznali się z wywiadem chorobowym pacjenta przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami SGLT2. Ponadto leczenie należy przerwać u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej, ciężkiej choroby. Co więcej, nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów po przebytej DKA w trakcie leczenia, chyba że zostanie zidentyfikowany i wyeliminowany inny czynnik prowadzący do tego stanu. Na podstawie analizy przypadków opisanych w badaniach klinicznych nie udało się zidentyfikować podgrupy populacji ze zwiększonym ryzykiem. Nie można było wyciągnąć ostatecznego wniosku co do związku z dawką czy efektu ochronnego lub zaostrzającego równocześnie stosowanych leków. Ogółem zgłoszone przypadki były słabo udokumentowane i podmioty odpowiedzialne są proszone o wdrożenie odpowiednio ukierunkowanych kwestionariuszy służących dalszej ocenie, aby udokumentować spójne informacje na temat poszczególnych przypadków.

PRAC uznał, że skuteczność tych produktów w ich aktualnie zarejestrowanych wskazaniach do stosowania w monoterapii i w skojarzeniu jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej, w celu poprawy wyrównania glikemii u dorosłych pacjentów z T2DM, została wystarczająco wykazana.

W rezultacie PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających inhibitory SGLT2 pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych oraz wdrożenia planu zarządzania ryzykiem.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów leczniczych zawierających inhibitory SGLT2;
- PRAC rozpatrzył wszystkie dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, dotyczące ryzyka DKA w związku ze stosowaniem produktów zawierających inhibitory SGLT2 oraz przemawiające za skutecznością produktów zawierających inhibitory SGLT2;
- PRAC uznał, że skuteczność tych produktów w ich aktualnie zarejestrowanych wskazaniach do stosowania w monoterapii i w skojarzeniu jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej, w celu poprawy wyrównania glikemii u dorosłych pacjentów z T2DM, została wystarczająco wykazana.
- PRAC doszedł do wniosku, że nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka DKA w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 u pacjentów z T2DM; Co istotne, w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 może występować DKA o nietypowym obrazie;
- Z tego względu PRAC uznał, że ryzyko DKA należy jak najbardziej ograniczyć poprzez uwzględnienie go w drukach informacyjnych, z ostrzeżeniem skierowanym do pracowników służby zdrowia i pacjentów, podkreślającym możliwy nietypowy obraz DKA, który należy wziąć pod uwagę w razie wystąpienia nieswoistych objawów, łącznie z czynnikami ryzyka, i z zaleceniami dotyczącymi przerwania leczenia;
- PRAC doszedł również do wniosku, że ryzyko DKA, m.in. o nietypowym obrazie, wiąże się również ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 u pacjentów z T1DM; Nie jest to zatwierdzone wskazanie do stosowania produktów zawierających inhibitory SGLT2, jednak PRAC uznał, że pracownicy służby zdrowia powinni zostać ostrzeżeni przed tym ryzykiem i konieczne jest przypomnienie im, że T1DM nie należy leczyć inhibitorami SGLT2;

W świetle powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance i Synjardy pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających inhibitory SGLT2.

#### **Opinia CHMP**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.