Skrócona informacja o leku SYNJARDY®

Nazwa produktu leczniczego, dawka i postać farmaceutyczna: Synjardy® 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane. Każda tabletka zawiera 5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodorku metforminy lub 5 mg empagliflozyny i 1000 mg chlorowodorku metforminy lub 12,5 mg empagliflozyny i 850 mg chlorowodorku metforminy lub 12,5 mg empagliflozyny i 1 000 mg chlorowodorku metforminy. Synjardy® 5 mg/850 mg żółtawobiała, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S5" oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „850" na drugiej (długość tabletki: 19,2 mm, szerokość: 9,4 mm). Synjardy® 5 mg/1000 mg brązowawożółta, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S5" oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „1000" na drugiej (długość tabletki: 21,1 mm, szerokość: 9,7 mm). Synjardy® 12,5 mg/850 mg różowawobiała, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S12" oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „850" na drugiej (długość tabletki: 19,2 mm, szerokość: 9,4 mm). Synjardy® 12,5 mg/1 000 mg ciemnobrązowofioletowa, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S12" oraz logo Boehringer Ingelheim na jednej stronie i „1000" na drugiej (długość tabletki: 21,1 mm, szerokość: 9,7 mm). **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Synjardy® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorujących na cukrzycę typu 2, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych: u pacjentów, u których maksymalna tolerowana dawka metforminy w monoterapii nie wystarcza do kontroli glikemii; w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi u pacjentów, u których dotychczasowe stosowanie metforminy w skojarzeniu z tymi produktami nie wystarcza do kontroli glikemii; u pacjentów, u których już stosowane jest leczenie skojarzone empagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach. Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie *Dorośli z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²)* Zalecana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę. Dawkę należy indywidualnie dostosować na podstawie bieżącego sposobu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji, stosując zalecaną dawkę dobową wynoszącą 10 mg lub 25 mg empagliflozyny, nie przekraczając jednocześnie zalecanej maksymalnej dawki dobowej metforminy. *W przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi) nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii* U pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi nie zapewnia wystarczającej kontroli, zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Synjardy® powinna zapewniać dawkę empagliflozyny 5 mg dwa razy na dobę (dawka dobowa 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 sulfonylomocznika i (lub) z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika i (lub) insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii. *W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z oddzielnych tabletek empagliflozyny i metforminy* Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek empagliflozyny (całkowita dawka dobowa 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. *Pominięcie dawki* W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki w tym samym czasie. W takim przypadku należy opuścić pominiętą dawkę. *Szczególne grupy pacjentów Upośledzenie czynności nerek* Skuteczność empagliflozyny w kontrolowaniu glikemii zależy od czynności nerek. Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² dodatkowo do standardowego leczenia należy stosować 10 mg empagliflozyny na dobę (patrz Tabela 1). Ze względu na to, że skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu glikemii jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem nerek i prawdopodobnie nieobecna u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy. Patrz tabela 1, aby uzyskać informacje dotyczące dostosowywania dawki w zależności od wartości eGFR lub CrCL. Wartość eGFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy. Jeśli nie ma postaci produktu Synjardy® o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce. Tabela 1: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek[a]

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

[a] Patrz punkty Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Działania niepożądane [b] Pacjenci z cukrzycą typu 2 i z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową

Zaburzenie czynności wątroby Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. *Pacjenci w podeszłym wieku* Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmniejszenia skuteczności empagliflozyny w odniesieniu do glikemii, ze względu na jej mechanizm działania. Produkt leczniczy Synjardy® należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku częściej występuje zaburzenie czynności nerek. Konieczne jest monitorowanie czynności nerek w celu zapobiegania kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów. 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. *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. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Wszyscy pacjenci powinni w dalszym ciągu przestrzegać diety z odpowiednim rozkładem spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni w dalszym ciągu przestrzegać diety z ograniczeniem spożycia energii. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie Wykaz substancji pomocniczych ChPL. Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa). Cukrzycowy stan przedśpiączkowy. Ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). 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. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Kwasica mleczanowa Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy; zalecane jest też zwrócenie się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwaskiej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują obniżenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów. Cukrzycowa kwasica ketonowa U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko DKA. Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykłe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. 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 wznawiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. Produktu leczniczego Synjardy® nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie DKA u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo. Podawanie środków kontrastowych zawierających jod Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna. Zaburzenia czynności nerek Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmniejszenia skuteczności empagliflozyny w odniesieniu do glikemii, ze względu na jej mechanizm działania. Empagliflozyna/metformina są przeciwwskazane u pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² i należy je tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek. *Monitorowanie czynności nerek* Zaleca się następującą ocenę czynności nerek: przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną/metforminą i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok; przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek. Czynność serca Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i upośledzenia czynności nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca produkt Synjardy® można stosować, regularnie monitorując czynność serca i nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Synjardy® u pacjentów z ostrą lub niestabilną niewydolnością serca ze względu na zawartość metforminy. Zabieg chirurgiczny Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna. Ryzyko zmniejszenia objętości płynów Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii leczniczej może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat. W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Synjardy®. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Synjardy® do czasu wyrównania utraty płynów. Pacjenci w podeszłym wieku Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 lat i starsi mogą być bardziej zagrożeni zmniejszeniem objętości płynów. W związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na podaż płynów u takich pacjentów w razie jednoczesnego podawania produktów leczniczych mogących spowodować zmniejszenie objętości płynów (np. środki moczopędne, inhibitory ACE). Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia w tej grupie wiekowej. Zakażenia dróg moczowych Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych. Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowopłciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Synjardy® i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych). Amputacje w obrębie kończyn dolnych W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków". Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp. Uszkodzenie wątroby W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem empagliflozyny a uszkodzeniem wątroby. 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. W badaniu EMPA-REG OUTCOME podano, że 10,1% pacjentów miało niewydolność serca w punkcie początkowym. Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród tych pacjentów było takie samo, jak w ogólnej populacji badania. Zwiększenie wartości hematokrytu Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną. Przewlekła choroba nerek Istnieje doświadczenie dotyczące stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) z albuminurią i bez albuminurii. Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią. Laboratoryjna analiza moczu Z uwagi na mechanizm działania produktu Synjardy®, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu. Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych była hipoglikemia podczas stosowania skojarzenia z insuliną i (lub) pochodną sulfonylomocznika oraz objawy ze strony żołądka i jelit (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu). W badaniach klinicznych, w których oceniano empagliflozynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z działaniami niepożądanymi pojedynczych składników nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych. Lista działań niepożądanych w postaci tabeli Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Tabela 2: Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach kontrolowanych placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych[1, 2] zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)[1, 2]		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)[a]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną)[1]	pragnienie[2]		cukrzycowa kwasica ketonowa[a]	kwasica mleczanowa[3] niedobór witaminy B12[3, 4]
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku[3]			
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów[1, 2, d]		
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy ze strony żołądka i jelit[3, 5]	zaparcie			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby[3] zapalenie wątroby[3]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd (uogólniony)[2,3] wysypka	pokrzywka obrzęk naczynio-ruchowy		rumień[3]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu[1, 2]	dyzuria[2]		cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia lipidów w surowicy[2, b]	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej[1] zwiększenie hematokrytu[2, c]		

[1] patrz dodatkowe informacje podane poniżej [2] Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii empagliflozyną [3] Zidentyfikowane działania niepożądane monoterapii metforminą [4] 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) [5] Objawy ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. [a] Patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [b] średnie procentowe zwiększenie wobec wartości początkowych w grupie przyjmującej 10 mg i 25 mg empagliflozyny wobec placebo wynosiło, odpowiednio: cholesterol całkowity 5,0% i 5,2% wobec 3,7%; cholesterol HDL 4,6% i 2,7% wobec -0,5%; cholesterol LDL 9,1% i 8,7% wobec 7,8%; trójglicerydy 5,4% i 10,8% wobec 12,1%. [c] średnia zmiana hematokrytu wobec wartości początkowej wyniosła 3,6% i 4,0% w grupach otrzymujących empagliflozynę w dawce, odpowiednio, 10 mg i 25 mg, wobec 0% w grupie placebo. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. [d] Dane zbiorcze z badań nad empagliflozyną z udziałem pacjentów z niewydolnością serca (spośród których połowa miała cukrzycę typu 2) wykazały większą częstość zmniejszenia objętości płynów („bardzo często": 11,4% w grupie przyjmującej empagliflozynę wobec 9,7% w grupie przyjmującej placebo). Opis wybranych działań niepożądanych *Hipoglikemia* Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą, stosowanych w skojarzeniu z linagliptyną i metforminą, w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi empagliflozyną i metforminą jako osobnymi lekami oraz jako uzupełnienie leczenia zgodnego ze standardem opieki. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%) lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną (10 mg empagliflozyny: 31,3%; 25 mg empagliflozyny: 36,2%; placebo: 34,7%). *Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)* Ogólna częstość występowania pacjentów z incydentami ciężkiej hipoglikemii była mała (< 1%) i podobna w przypadku empagliflozyny i placebo stosowanych w skojarzeniu z metforminą, w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą oraz jako uzupełnienie leczenia zgodnego ze standardem opieki. Incydenty ciężkiej hipoglikemii wystąpiły u, odpowiednio, 0,5%, 0% i 0,5% pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, empagliflozyną w dawce 25 mg i placebo w skojarzeniu z metforminą i insuliną. U żadnego pacjenta nie wystąpił incydent ciężkiej hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika ani w skojarzeniu z linagliptyną i metforminą. *Zakażenie dróg moczowych* Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych stanowiących zdarzenia niepożądane była większa u pacjentów otrzymujących metforminę, którzy otrzymywali 10 mg empagliflozyny (8,8%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 25 mg empagliflozyny (6,6%) lub placebo (7,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących placebo. Epizody zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej w przypadku przyjmowania empagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z przyjmowaniem placebo przez kobiety, ale nie w przypadku przyjmowania empagliflozyny w dawce 25 mg. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych była mała w przypadku mężczyzn i zrównoważona w poszczególnych grupach leczenia. *Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych* Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi 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 ≥ 75 lat epizody zmniejszenia objętości płynów zgłaszano u jednego pacjenta leczonego empagliflozyną w dawce 25 mg w skojarzeniu z metforminą. *Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej* Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo w skojarzeniu z metforminą (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,5%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej: empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0%, placebo 0,2%). Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem. Konsekwentnie w badaniu EMPA-REG OUTCOME u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano występujący początkowo spadek eGFR (średnia: 3 ml/min/1,73 m²). Następnie wartość eGFR utrzymywała się w czasie trwania leczenia. Średnia wartość eGFR powracała do wartości początkowej po zakończeniu leczenia, co sugeruje, że w patogenezie tych zmian czynnościowych nerek mogą odgrywać rolę ostre zmiany hemodynamiczne. 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Synjardy® 5 mg/1000 mg tabletki powlekane EU/1/15/1003/014. Pełna informacja o innych dawkach leku Synjardy® znajduje się w ChPL. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL:** 24 marca 2022 r. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Józefa Piusa Dziekońskiego 3, 00-728 Warszawa, tel.: (22) 699 0 699, fax: (22) 699 0 698
www.boehringer-ingelheim.pl • info.waw@boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim