

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino (*Empagliflozinum*) ir 850 mg metformino hidrochlorido (*Metformini hydrochloridum*).

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino (*Empagliflozinum*) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido (*Metformini hydrochloridum*).

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino (*Empagliflozinum*) ir 850 mg metformino hidrochlorido (*Metformini hydrochloridum*).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino (*Empagliflozinum*) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido (*Metformini hydrochloridum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Tabletės yra gelsvai baltos, ovalios, abipus išgaubtos, dengtos plėvele. Vienoje jų pusėje įspaustas užrašas „S5“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „850“ (tabletės ilgis 19,2 mm, plotis 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Tabletės yra rusvai geltonos, ovalios, abipus išgaubtos, dengtos plėvele. Vienoje jų pusėje įspaustas užrašas „S5“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „1000“ (tabletės ilgis 21,1 mm, plotis – 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Tabletės yra rausvai baltos, ovalios, abipus išgaubtos, dengtos plėvele. Vienoje jų pusėje įspaustas užrašas „S12“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „850“ (tabletės ilgis 19,2 mm, plotis – 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Tabletės yra tamsiai rusvai violetinės, ovalios, abipus išgaubtos, dengtos plėvele. Vienoje jų pusėje įspaustas užrašas „S12“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „1000“ (tabletės ilgis 21,1 mm, plotis – 9,7 mm).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Synjardy skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų gydymui dieta ir fiziniu krūviu papildyti:

- pacientams, kuriems glikemija nepakankamai kontroliuojama didžiausia toleruojama vieno metformino doze;
- derinant su kitais vaistiniais preparatais nuo diabeto pacientams, kuriems glikemija nepakankamai kontroliuojama metforminu ir šiais vaistiniais preparatais;
- pacientams, jau gydomiems empagliflozino ir metformino atskirų tablečių deriniu.

Tyrimų duomenys apie derinius, poveikį glikemijos kontrolei ir širdies ir kraujagyslių reiškiniams bei apie tirtas populiacijas pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

*Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (GFG  $\geq$  90 ml/min.)*

Rekomenduojama dozė viena tabletė du kartus per parą. Dozavimas turi būti individualizuotas, remiantis dabartiniu paciento gydymo būdu, rekomenduojamos paros empagliflozino 10 mg ar 25 mg dozės veiksmingumu ir toleravimu, neviršijant didžiausios rekomenduojamos metformino paros dozės.

*Pacientams, kuriuos gydants metforminu (vienu ar derinant su kitais vaistiniais preparatais nuo diabeto), glikemija kontroliuojama nepakankamai*

Pacientams, kuriems vien metforminu ar metformino ir kitų vaistinių preparatų nuo diabeto deriniu glikemija kontroliuojama nepakankamai, rekomenduojamoje pradinėje Synjardy dozėje turi būti 5 mg empagliflozino du kartus per parą (10 mg paros dozė) ir metformino dozė tokia pati, kaip jau yra vartojama. Pacientams, kurie toleruoja bendrą 10 mg empagliflozino paros dozę ir kuriems reikalinga griežtesnė glikemijos kontrolė, dozė gali būti padidinta iki bendros 25 mg empagliflozino paros dozės. Synjardy derinant su sulfonilurėjos dariniu ir (arba) insulinu, gali reikėti mažesnės sulfonilurėjos ir (arba) insulino dozės, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

*Pacientams, kurie gydymą atskiromis empagliflozino ir metformino tabletėmis keičia Synjardy*

Pacientai, kurie gydymą atskiromis empagliflozino (10 mg ar 25 mg bendrą paros dozę) ir metformino tabletėmis keičia Synjardy, turi gauti tokias pačias empagliflozino ir metformino paros dozes, kurias jau vartoja, arba artimiausią terapiškai tinkamą metformino dozę.

Skirtingoms metformino dozėms Synjardy yra tiekiamas šių stiprumų: 5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido, 5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido, 12,5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido, 12,5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

#### Ypatingos populiacijos

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas, dozės koreguoti nereikia.

Prieš pradėdant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Jei nėra tinkamo Synjardy stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

1 lentelė: Dozavimas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi

GFR ml/min	Metforminas	Empagliflozinas
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Maksimali paros dozė yra 25 mg.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Empagliflozino pradėti vartoti negalima. Dozė turi būti pakoreguota iki arba palaikoma kaip maksimali 10 mg paros dozė.
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Empagliflozino vartoti nerekomenduojama.
<30	Metformino vartoti negalima	Empagliflozino vartoti nerekomenduojama.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Senyviems žmonėms*

Dėl veikimo mechanizmo pobūdžio susilpnėjus inkstų funkcijai sumažėja empagliflozino glikeminis veiksmingumas. Kadangi metforminas išskiriamas per inkstus, o senyviems pacientams labiau tikėtinas inkstų funkcijos susilpnėjimas, šiems pacientams Synjardy reikia vartoti atsargiai. Būtina sekti inkstų funkciją, kad būtų išvengta su metformino vartojimu susijusios pieno rūgšties acidozės, ypač senyviems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Reikia atsižvelgti į padidėjusį hipovolemijos pavojų 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). 85 metų ir vyresnių pacientų gydymo empaglifloziniu patirtis yra ribota, todėl šios populiacijos pradėti gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Synjardy saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų amžiaus dar neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Synjardy reikia gerti du kartus per parą valgant, kad būtų sumažintos nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos, susijusios su metforminu. Visi pacientai turi ir toliau laikytis dietos ir atitinkamo angliavandenių suvartojimo pasiskirstymo per dieną. Antsvorio turintys pacientai turi ir toliau laikytis mažesnio kaloringumo dietos.

Jeigu dozė praleidžiama, ją pacientas turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Negalima vartoti dvigubos dozės tuo pačiu metu. Tokiu atveju nesuvartotą dozę reikia praleisti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė).
- Diabetinė precoma.

- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min).
- Ūmios būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidracija, sunki infekcija, šokas.
- Liga, galinti sukelti audinių hipoksiją (ypač ūmi liga ar lėtinės ligos pablogėjimas), pvz., dekompensuotas širdies arba kvėpavimo nepakankamumas, nesenas miokardo infarktas, šokas.
- Kepenų funkcijos sutrikimas, ūmus apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Bendrieji

Synjardy turi būti nevartojamas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

##### Diabetinė ketoacidozė

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus, pacientams, gydytiems SGLT2 inhibitoriais, įskaitant empaglifloziną. Kai kuriais atvejais ši būklė pasireiškė netipiškai, tik nedaug padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje, mažiau kaip 14 mmol/l (250 mg/dl). Nežinoma, ar DKA labiau tikėtina pasireikšti vartojant didesnes empagliflozino dozes.

Atsiradus tokiems nespecifiniams simptomams, kaip pykinimas, vėmimas, anoreksija, pilvo skausmas, smarkus troškulys, pasunkėjęs kvėpavimas, sumišimas, neįprastas nuovargis ar mieguistumas, reikia pagalvoti apie diabetinės ketoacidozės riziką. Jei atsiranda šie simptomai, pacientus reikia nedelsiant ištirti dėl ketoacidozės, nežiūrint į tai, koks gliukozės kiekis yra kraujyje.

Pacientams įtarus ar diagnozavus DKA, reikia tuoj pat nutraukti gydymą empagliflozinu.

Pacientams, kurie hospitalizuoti dėl didesnės chirurginės procedūros ar dėl sunkios ūmios ligos, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą empagliflozinu galima vėl pradėti tada, kai paciento būklė stabilizuosis.

Prieš pradėdant skirti empaglifloziną, reikia apsvarstyti paciento ligos istorijos veiksnius, kurie gali predisponuoti ketoacidozę.

Didesnis DKA pavojus gali būti pacientams, kurie turi mažą beta ląstelių funkcinę rezervą (pvz., 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kurių C peptido kiekis mažas, ar suaugusieji, sergantys latentiniu autoimuniniu cukriniu diabetu (LADA) ar sirgę pankreatitu), pacientams, sergantiems ligomis, dėl kurių apribojamas maitinimasis ar yra sunki dehidracija, pacientams, kuriems sumažinta insulino dozė, ir pacientams, kuriems yra padidintas insulino poreikis dėl ūmios ligos, operacijos ar alkoholizmo. Tokiems pacientams SGLT2 inhibitorius reikia skirti atsargiai.

Pacientų, kuriems gydant SGLT2 inhibitoriais pasireiškė DKA, nerekomenduojama vėl pradėti gydyti SGLT2 inhibitoriais, nebent būtų nustatytas ir pašalintas kitas aiškus provokuojantis veiksnys.

Pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, empagliflozino saugumas ir veiksmingumas nenustatyti ir todėl jis neturi būti vartojamas 1 tipo cukriniam diabetui gydyti. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi SGLT2 inhibitoriais, DKA pasireiškė dažnai.

##### *Pieno rūgšties acidozė*

Pieno rūgšties acidozės, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidracijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti metformino vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių išstinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti metformino vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

#### *Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas*

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

#### Inkstų funkcija

Prieš pradėdant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Metformino negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

#### Širdies funkcija

Pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, yra didesnis hipoksijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo pavojus. Pacientams, kuriems lėtinis širdies nepakankamumas yra stabilus, Synjardy galima vartoti reguliariai tikrinant širdies ir inkstų funkciją. Pacientams, kuriems yra ūmus ir nestabilus širdies nepakankamumas, dėl metformino komponento Synjardy vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

#### Kepenų pažeidimas

Klinikinių tyrimų metu pasitaikė empagliflozino sukeliama kepenų pažeidimo atveju. Priežastinis ryšys tarp empagliflozino ir kepenų pažeidimo nebuvo nustatytas.

#### Operacija

Operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, metformino vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

#### Hipovolemijos pavojus

Remiantis SGLT2 inhibitorių veikimo būdu, terapinę gliukozuriją lydinti osmosinė diurezė gali nedaug sumažinti kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių). Todėl empaglifloziną reikia skirti atsargiai tiems pacientams, kuriems jo sukeltas kraujospūdžio kritimas gali kelti riziką, pvz., širdies ir kraujagyslių sistemos liga sergantiems pacientams, antihipertenziniais vaistinėmis preparatais gydomiems pacientams, kuriems yra buvusi hipotenzija, arba 75 metų ir vyresniems pacientams.

Būklių, kurios gali sukelti skysčio netekimą (pvz., virškinimo trakto ligų) atveju, rekomenduojama atidžiai stebėti Synjardy vartojančių pacientų skysčio tūrį (pvz., atlikti medicininę apžiūrą, matuoti kraujospūdį, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokritą) ir elektrolitų pusiausvyrą. Reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą Synjardy, kol bus sunormalintas skysčio kiekis.

### Šlapimo takų infekcinės ligos

Jungtiniuose placebo kontroliuojamuose dvigubai koduotuose 18–24 savaičių trukmės tyrimuose bendras šlapimo takų infekcinių ligų, nustatytų kaip nepageidaujami reiškiniai, dažnis pacientams, gydytiems 10 mg empagliflozino doze metformino fone, buvo didesnis nei vartojusiems placebo ar 25 mg empagliflozino dozę metformino fone (žr. 4.8 skyrių). Komplikuotų šlapimo takų infekcinių ligų (įskaitant sunkias šlapimo takų infekcines ligas pielonefritą ar urosepsį) dažnis pacientams, gydytiems empaglifloziniu ar vartojusiems placebo, buvo panašus. Vis dėlto pacientams, kuriems pasireiškė komplikuotos šlapimo takų infekcinės ligos, reikia apsvarstyti galimybę laikinai pertraukti gydymą.

### Apatinių galūnių amputacijos

Ilgalaikių tebevykstančių klinikinių tyrimų su su kitais SGLT2 inhibitoriais metu stebėtas padidėjęs apatinių galūnių amputacijų (daugiausia kojų pirštų) skaičius. Nežinoma, ar tai yra vaistų klasės poveikis. Kaip ir visiems diabetu sergantiems pacientams, svarbu pacientams patarti, kaip profilaktiškai prižiūrėti pėdas.

### Padidėjęs hematokritas

Gydant empaglifloziniu pastebėtas hematokrito padidėjimas (žr. 4.8 skyrių).

### Senyvi žmonės

Empagliflozino poveikis gliukozės išskyrimui su šlapimu yra susijęs su osmosine diureze, kuri gali veikti hidracijos būklę. 75 metų ir vyresniems pacientams skysčio netekimo rizika gali būti didesnė. Todėl reikia ypatingą dėmesį atkreipti į skysčių suvartojimą kartu skiriant vaistinius preparatus, kurie gali sąlygoti hipovolemiją (pvz., diuretikus, AKF inhibitorius). 85 metų ir vyresnių pacientų gydymo patirtis yra ribota. Pradėti gydymą šioje populiacijoje nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

### Širdies nepakankamumas

I-II klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją širdies nepakankamumu sergančių pacientų gydymo patirtis yra ribota, III-IV NYHA klasės širdies nepakankamumu sergančių ligonių gydymo empaglifloziniu klinikinių tyrimų neatlikta. EMPA-REG OUTCOME tyrimo pradžioje 10,1% pacientų turėjo širdies nepakankamumą. Šių pacientų grupėje mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjimas atitiko sumažėjimą bendroje tyrimo populiacijoje.

### Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl veikimo mechanizmo Synjardy vartojančių pacientų gliukozės šlapime tyrimo rezultatas bus teigiamas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Vartojant kartu daugkartines empagliflozino ir metformino dozes, sveikų asmenų organizme nei empagliflozino, nei metformino farmakokinetika reikšmingiau nepakito.

Synjardy sąveikos tyrimų neatlikta. Toliau pateikta informacija apie kiekvieną veikliąją medžiagą atskirai.

### Empagliflozinas

#### Farmakodinaminė sąveika

##### *Diuretikai*

Synjardy sudėtyje esantis empagliflozinas gali papildyti diurezinį tiazidų ir kilpinių diuretikų poveikį ir padidinti dehidracijos bei hipotenzijos riziką (žr. 4.4 skyrių).

##### *Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai*

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilurėjos dariniai, gali padidinti hipoglikemijos riziką. Taigi su empaglifloziniu derinamų insulino ar insulino sekreciją

skatinančių vaistinių preparatų dozę gali reikėti mažinti, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Farmakokinetinė sąveika

#### *Kitų vaistinių preparatų poveikis empagliflozinui*

*In vitro* duomenys rodo, kad žmonių organizme pagrindinis empagliflozino metabolizmo būdas yra gliukuronizavimas veikiant uridino 5'-difosfoliukuronoziltransferazėms UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ir UGT2B7. Žmogaus organizme empagliflozinas yra pasisavinimo nešiklių OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3, bet ne OAT1 ir OCT2, substratas. Empagliflozinas yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratas.

Empagliflozinu gydant kartu su UGT fermentų ir OAT3 inhibitoriumi probenecidu, 26% padidėjo didžiausia empagliflozino koncentracija kraujo plazmoje (angl.  $C_{max}$ ) ir 53% padidėjo plotas po koncentracijos kraujyje priklausomai nuo laiko kreive (angl. AUC). Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

UGT indukcijos poveikis empagliflozinui nebuvo tirtas. Derinti su žinomais UGT fermentų induktoriais reikia vengti dėl galimos veiksmingumo sumažėjimo rizikos.

Sąveikos su gemfibroziliu, OAT3 ir OATP1B1/1B3 nešiklių inhibitoriumi *in vitro*, tyrimas parodė, kad kartu pavartoto empagliflozino  $C_{max}$  padidėjo 15%, AUC – 59%. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Derinant su rifampicinu, dėl jo sukkelto OATP1B1/1B3 nešiklių slopinimo empagliflozino  $C_{max}$  padidėjo 75%, AUC – 35%. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Kartu su P-gp inhibitoriumi verapamilium arba be jo vartojamo empagliflozino ekspozicija buvo panaši. Tai rodo, jog P-gp slopinimas neturi kliniškai reikšmingo poveikio empagliflozinui.

Sąveikos tyrimai rodo, kad kartu vartojamas metforminas, glimepiridas, pioglitazonas, sitagliptinas, linagliptinas, varfarinas, verapamilis, ramiprilis, simvastatinas, torazemidas ir hidrochlorotiazidas empagliflozino farmakokinetikai įtakos nedarė.

#### *Empagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams*

Remiantis tyrimais *in vitro*, empagliflozinas CYP450 izofermentų neslopina, neinaktyvina ir neindukuoja. Empagliflozinas neslopina UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, ar UGT2B7. Taigi manoma, kad sąveika, įtraukianti pagrindinius CYP450 ir UGT izofermentus, tarp empagliflozino ir kartu vartojamų šių fermentų substratų nėra tikėtina.

Empagliflozinas, vartojamas terapinėmis dozėmis, P-gp neslopina. Remiantis tyrimais *in vitro*, manoma, kad empagliflozino ir vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, sąveika pasireikšti neturėtų. Kartu su empagliflozinu vartojamo P-gp substrato digoksino AUC padidėjo 6%,  $C_{max}$  – 14%. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

*In vitro* empagliflozinas, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms kraujo plazmoje, žmogaus pasisavinimo nešiklių, pvz., OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3, neslopina, todėl manoma, kad sąveika su šiuo pasisavinimo nešiklių substratais nėra tikėtina.

Sąveikos tyrimai, atlikti su sveikais savanoriais, rodo, kad empagliflozinas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio metformino, glimepirido, pioglitazono, sitagliptino, linagliptino, simvastatino, varfarino, ramipirilio, digoksino, diuretikų ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai.



## Metforminas

*Kartu vartoti nerekomenduojama*

### *Alkoholis*

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

### *Katijoniniai vaistiniai preparatai*

Su metforminu gali sąveikauti katijoninės medžiagos, eliminuojamos inkstų kanalėlių sekrecijos būdu (pvz., cimetidinas), konkuruodamos dėl bendros inkstų kanalėlių pernašos sistemos.

### *Jodo turinčios kontrastinės medžiagos*

Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją, žr. 4.2 ir 4.4 skyrius.

### *Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių*

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyvius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Gliukokortikoidams (vartojamiems sisteminiu būdu arba lokaliai), beta-2 agonistams ir diuretikams yra būdingas vidinis hiperglikemiją sukiantis aktyvumas. Apie tai pacientus reikia informuoti ir dažniau jiems matuoti gliukozės kiekį kraujyje, ypač gydymo minėtais vaistiniais preparatais pradžioje. Jei būtina, gydymo kitokiais vaistiniais preparatais metu ir po jų vartojimo nutraukimo antihiperглиkeminių vaistinių preparatų dozę reikia keisti.

### *Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai*

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilurėjos dariniai, gali padidinti hipoglikemijos riziką. Taigi su metforminu derinamų insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę gali reikėti mažinti, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie šio vaistinio preparato ar empagliflozino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad vėlyvuojų vaisingumo laikotarpiu labai nedidelis kiekis empagliflozino prasiskverbia per placentą, bet tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio ankstyvajam embriono vystymuisi nerodo. Vis dėlto tyrimai su gyvūnais parodė nepageidaujamą poveikį atsivestų jauniklių vystymuisi. Ribotas kiekis duomenų rodo, kad nėščioms moterims metformino vartojimas nėra susijęs su apsigimimų rizikos padidėjimu. Su gyvūnais atlikti empagliflozino ir metformino derinio ar vieno metformino tyrimai parodė tik didesnių metformino dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Pacienčių, kurios planuoja pastoti arba yra nėščios, cukrinio diabeto šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama, joms gliukozės kiekį kraujyje kiek galima arčiau normalaus reikia palaikyti insulinu, kad sumažėtų vaisiaus apsigimimų, susijusių su nenormaliu gliukozės kiekiu kraujyje, rizika.

## Žindymas

Metforminas išsiskiria į motinos pieną. Jokio poveikio gydomų motinų žindomiems naujagimiams/kūdikiams nepastebėta. Duomenų apie empagliflozino išsiskyrimą į moters pieną nėra. Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad empagliflozinas ir metforminas išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Šis vaistinis preparatas neturi būti vartojamas žindymo metu.

## Vaisingumas

Šio vaistinio preparato ar empagliflozino poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio empagliflozino ir metformino kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Synjardy gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti, kad vairuodami ir valdydami mechanizmus imtųsi atsargumo priemonių hipoglikemijai išvengti, ypač tuomet, kai Synjardy vartojamas kartu su sulfonilurėjos dariniu ir (arba) insulinu.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Klinikiniuose tyrimuose, skirtuose įvertinti empagliflozino, pridėto prie metformino, saugumą, dalyvavo 12 245 pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu. Iš jų 8 199 pacientai buvo gydyti empaglifloziniu, pridėtu prie vieno metformino ar metformino derinio su sulfonilurėjos dariniu, pioglitazonu ar insulinu.

Placebu kontroliuojamuose dvigubai koduotuose 18–24 savaičių ekspozicijos tyrimuose dalyvavo 3 456 pacientai, iš kurių 1 271 pacientas vartojo 10 mg empagliflozino dozę, pridėtą prie metformino, 1 259 pacientai – 25 mg empagliflozino dozę, pridėtą prie metformino. Dažniausiai pastebėti nepageidaujami reiškiniai klinikiniuose tyrimuose buvo hipoglikemija (derinant su insulinu ir / ar sulfonilurėjos dariniu), šlapimo takų infekcinė liga, lyties organų infekcinės ligos ir padažnėjęs šlapinimasis (žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Klinikinių tyrimų metu papildomų empagliflozino, pridėto prie metformino, nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta, palyginti su atskirų komponentų nepageidaujamu poveikiu.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos placebo kontroliuojamų tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokia lyties organų infekcinė liga <sup>1,2</sup> Šlapimo takų infekcinė liga <sup>1,2</sup>			
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hipoglikemija (kai kartu buvo vartojamas sulfonilurėjos darinys arba insulinas) <sup>1</sup>	Troškulys <sup>2</sup>		Diabetinė ketoacidozė <sup>a</sup> <sup>b</sup>	Pieno rūgšties acidozė <sup>3</sup> Vitamino B <sub>12</sub> stoka <sup>3,4</sup>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Skonio sutrikimas <sup>3</sup>			
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			Hipovolemija <sup>1,2</sup>		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Virškinimo trakto simptomai <sup>3,5</sup>				
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>					Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys <sup>3</sup> Hepatitis <sup>3</sup>
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Niežulys (generalizuotas) <sup>2,3</sup>			Eritema <sup>3</sup> Dilgėlinė <sup>3</sup>
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Padažnėjęs šlapinimasis <sup>1,2</sup>	Dizurija <sup>2</sup>		
<i>Tyrimai</i>		Padidėjusi lipidų koncentracija kraujo serume <sup>2,c</sup>	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje / sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis <sup>1</sup> Padidėjęs hematokritas <sup>2,d</sup>		

<sup>1</sup> Papildoma informacija pateikta toliau esančiuose poskyriuose<sup>2</sup> Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant monoterapiją empagliflozinu<sup>3</sup> Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant monoterapiją metforminu<sup>4</sup> Ilgalaikis gydymas metforminu buvo susijęs su vitamino B<sub>12</sub> absorbcijos sumažėjimu, kuris labai retai gali sukelti kliniškai reikšmingą vitamino B<sub>12</sub> stoką (pvz., megaloblastinę anemiją)<sup>5</sup> Virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas, dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugumoje atvejų praeina savaime.<sup>a</sup> gauta po vaistinio preparato registracijos<sup>b</sup> žr. 4.4 skyrių

<sup>c</sup> Vartojant 10 mg ir 25 mg empagliflozino, palyginti su placebo, vidutinis procentinis padidėjimas nuo pradinių verčių buvo toks: bendro cholesterolio atitinkamai 5,0% ir 5,2%, palyginti su 3,7%; DTL cholesterolio atitinkamai 4,6% ir 2,7%, palyginti su -0,5%; MTL cholesterolio atitinkamai 9,1% ir 8,7%, palyginti su 7,8%; trigliceridų atitinkamai 5,4% ir 10,8%, palyginti su 12,1%.

<sup>d</sup> Vidutiniai hematokrito pokyčiai nuo pradinių verčių buvo atitinkamai 3,6% ir 4,0% vartojant 10 mg ir 25 mg empagliflozino, lyginant su 0% vartojant placebo. EMPA-REG OUTCOME tyrime hematokrito vertės grįžo į pradines praėjus 30 dienų tolesnio stebėjimo laikotarpiui po gydymo nutraukimo.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Hipoglikemija

Atitinkamų tyrimų metu hipoglikemijos dažnis priklausė nuo foninio gydymo ir buvo panašus vartojusiems empaglifloziną ar placebo, pridėtą prie metformino, pridėtą prie linagliptino ir metformino ir derinant empaglifloziną su metforminu anksčiau negydytiems pacientams lyginant su gydytais empagliflozinu ir metforminu kaip atskirais komponentais ir kaip priedu prie pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirto gydymo. Pastebėtas dažnio padidėjimas, vartojant empaglifloziną, pridėtą prie metformino ir sulfonilurėjos darinio (10 mg empagliflozino: 16,1%, 25 mg empagliflozino: 11,5%, placebo: 8,4%), arba pridėtą prie metformino ir insulino (10 mg empagliflozino: 31,3%, 25 mg empagliflozino: 36,2%, placebo: 34,7%).

##### Didesnė hipoglikemija (atvejai, reikalaujantys pagalbos)

Bendras sunkios hipoglikemijos dažnis buvo nedidelis (< 1% pacientų) ir panašus vartojusiems prie metformino pridėtą empaglifloziną ar placebo ir derinant empaglifloziną su metforminu anksčiau negydytiems pacientams lyginant su gydytais empagliflozinu ir metforminu kaip atskirais komponentais ir kaip priedu prie pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirto gydymo. Sunki hipoglikemija pasireiškė 0,5%, 0% ir 0,5% pacientų, vartojusiems prie metformino pridėtą 10 mg empagliflozino dozę, 25 mg empagliflozino dožę ar placebo atitinkamai. Sunki hipoglikemija nepasireiškė nė vienam pacientui, vartojusiam derinį su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu ir pridėtą prie linagliptino ir metformino..

##### Šlapimo takų infekcinės ligos

Bendras šlapimo takų infekcinių ligų, kaip nepageidaujamų reiškinių, dažnis pacientams, vartojusiems 10 mg empagliflozino dožę, buvo didesnis (8,8%), negu vartojusiems 25 mg empagliflozino dožę (6,6%) ar placebo (7,8%). Kaip ir placebo atveju, šlapimo takų infekcinė liga dažniau pasireiškė tiems empaglifloziną vartojantiems pacientams, kurie anksčiau sirgo lėtinėmis ar recidyvuojančiomis šlapimo takų infekcinėmis ligomis. Empaglifloziną ar placebo vartojusių pacientų šlapimo takų infekcinių ligų sunkumas (t.y. lengvos, vidutinio sunkumo, sunkios) buvo panašus. Moterims vartojusioms 10 mg, bet ne 25 mg empagliflozino dožę, palyginti su vartojusiomis placebo, šlapimo takų infekcinių ligų dažnis buvo didesnis. Šlapimo takų infekcinių ligų dažnis pacientams vyrams buvo mažas ir proporcingas visose gydymose grupėse.

##### Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokios lyties organų infekcinės ligos

Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokios lyties organų infekcinės ligos buvo dažnesnės metforminu gydomiems pacientams, kurie vartojo 10 mg empagliflozino dožę (4%) ar 25 mg empagliflozino dožę (3,9%), palyginti su vartojusiais placebo (1,3%), ir empaglifloziną vartojusioms moterims buvo dažnesnės, palyginti su vartojusiomis placebo. Pacientams vyrams dažnio skirtumas buvo mažesnis. Lyties organų infekcinės ligos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, sunkių nebuvo.

##### Padažnėjęs šlapinimasis

Kaip buvo tikėta atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, padažnėjęs šlapinimasis (vertintas pagal PT tyrimą, įskaitant poliakiuriją, poliuriją ir nikturiją) buvo dažnesnis tiems metforminu gydomiems pacientams, kurie vartojo 10 mg empagliflozino dožę (3%) ar 25 mg empagliflozino dožę (2,9%), palyginti su vartojusiais placebo, pridėtą prie metformino (1,4%). Padažnėjęs šlapinimasis daugiausia buvo nedidelio ar vidutinio stiprumo. Nikturijos dažnis placebo ir empaglifloziną vartojusiems pacientams buvo panašus (< 1%).

### Hipovolemija

Bendras hipovolemijos dažnis (įskaitant iš anksto apibrėžtus terminus: kraujospūdžio sumažėjimą (matuojant ambulatorijoje), sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą, dehidraciją, hipotenziją, hipovolemiją, ortostatinę hipotenziją ir apalpimą) buvo nedidelis metforminu gydomiems pacientams, kurie vartojo empaglifloziną (10 mg empagliflozino dozė: 0,6%, 25 mg empagliflozino dozė: 0,3%) ir kurie vartojo placebo (0,1%). Empagliflozino poveikis gliukozės išskyrimui su šlapimu yra susijęs su osmosine diureze, kuri gali veikti hidratacijos būklę 75 metų ir vyresniems pacientams. Iš 75 metų ir vyresnių pacientų vienam pacientui, vartojusiam prie metformino pridėtą 25 mg empagliflozino dozė, pasireiškė hipovolemija.

### Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje / sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis

Bendras pacientų, kuriems buvo padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis, dažnis buvo panašus tarp empaglifloziną ir placebo, pridėtą prie metformino, vartojusių pacientų (padidėjęs kreatinino kiekis: vartojusiems empagliflozino 10 mg – 0,5%, vartojusiems empagliflozino 25 mg – 0,1%, vartojusiems placebo – 0,4%; sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis: vartojusiems empagliflozino 10 mg – 0,1%, vartojusiems empagliflozino 25 mg – 0%, vartojusiems placebo – 0,2%).

Pradinis kreatinino kiekio padidėjimas ir pradinis apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas pacientams, gydytiems empagliflozinu, pridėtu prie metformino, paprastai buvo laikinas tęsiant gydymą arba grįždavo į normą nutraukus gydymą.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

#### Empagliflozinas

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams mažesnės negu 800 mg vienkartinės empagliflozino dozės (t. y. 32 kartus didesnės už didžiausią rekomenduojamą paros dozę) ir mažesnės kaip 100 mg daugkartinės empagliflozino paros dozės (t. y. 4 kartus didesnės už didžiausią rekomenduojamą paros dozę) pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, toksinio poveikio nesukėlė. Empagliflozinas padidino gliukozės išskyrimą su šlapimu, todėl padidėjo šlapimo kiekis. Nustatytas šlapimo kiekio padidėjimas nepriklausė nuo dozės ir nebuvo kliniškai reikšmingas. Žmonių gydymo didesnėmis negu 800 mg dozėmis patirties nėra.

#### Metforminas

Vartojant mažesnes negu 85 g metformino dozes, hipoglikemijos atvejų nebuvo, nors pieno rūgštis acidozė pasireiškė. Smarkiai perdozavus metformino ar susijusiomis rizikingomis aplinkybėmis, gali pasireikšti pieno rūgštis acidozė. Pieno rūgštis acidozė yra kritinė sveikatos būklė ir turi būti gydoma lignoninėje.

### Gydymas

Perdozavus reikia pradėti taikyti gydymą, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Hemodializė yra veiksmingiausias būdas laktatui ir metforminui šalinti. Empagliflozino šalinimas hemodialize netirtas.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Vaistai cukriniam diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD20

#### Veikimo mechanizmas

Synjardy sudėtyje yra du antihiperglikeminiai vaistiniai preparatai, kurie dėl vienas kitą papildančio veikimo mechanizmo gerina glikemijos kontrolę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, t. y. nuo natrio priklausomo gliukozės nešiklio 2 (SGLT2) inhibitorius empagliflozinas ir biguanidų grupės atstovas metformino hidrochloridas.

#### Empagliflozinas

Empagliflozinas yra laikino, labai stipraus ( $IC_{50}$ : 1,3 nmol), selektyvaus, konkurencinio poveikio SGLT2 inhibitorius. Kitų gliukozės nešiklių, kurie svarbūs gliukozei pernešti į periferinius audinius, empagliflozinas neslopina ir nešiklį SGLT2 veikia 5 000 kartų selektyviau negu nešiklį SGLT1, kuris yra svarbiausias nešiklis, atsakingas už gliukozės absorbciją žarnose. SGLT2 raiška yra labai didelė inkstuose, o kituose audiniuose jo raiškos visiškai nėra arba ji labai maža. Jis, kaip svarbiausias nešiklis, yra atsakingas už gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, organizme filtruojamas ir reabsorbuojamas didesnis gliukozės kiekis.

Empagliflozinas, sumažindamas gliukozės reabsorbciją inkstuose, pagerina glikemijos kontrolę pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu. Gliukozės kiekis, kurį inkstai pašalina šiuo mechanizmu, priklauso nuo gliukozės koncentracijos kraujyje ir GFG. SGLT2 slopinimas pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, sukelia gliukozės pertekliaus išskyrimą su šlapimu. Be to, pradėjus gydyti empaglifloziniu padidėja natrio išskyrimas ir dėl to atsiranda osmozinė diurezė bei sumažėja intravaskulinis tūris.

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, gliukozės išskyrimas su šlapimu padidėja tuoj pat po pirmos empagliflozino dozės pavartojimo ir nenutrūksta per visą 24 valandų dozės intervalą. Vartojant 25 mg empagliflozino dozę, padidėjęs gliukozės išskyrimas su šlapimu išliko 4 savaitių gydymo laikotarpio pabaigoje ir buvo vidutiniškai 78 g per parą. Dėl padidėjusio gliukozės išskyrimo su šlapimu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams tuoj pat sumažėjo gliukozės kiekis kraujyje.

Empagliflozinas pagerina gliukozės kiekį kraujo plazmoje nevalgius ir po valgio. Empagliflozino veikimo mechanizmas nepriklauso nuo beta ląstelių funkcijos ir insulino apykaitos, todėl hipoglikemijos rizika yra maža. Buvo nustatytas pakaitinių beta ląstelių funkcijos žymenų, įskaitant kasos beta ląstelių funkcijos homeostazės modelio įvertinimą (angl. HOMA-β), pagerėjimas. Be to, gliukozės išsiskyrimas su šlapimu sukelia kalorijų netekimą, susijusį su riebalų netekimu ir kūno svorio mažėjimu. Empagliflozino sukeltą gliukozuriją lydi nedidelė diurezė, kuri gali prisidėti prie ilgalaikio nedidelio kraujospūdžio sumažėjimo. Vartojant empaglifloziną stebimos gliukozurija, natriurezė ir osmozinė diurezė gali turėti įtakos gerinant pasekmes širdies ir kraujagyslių sistemai.

#### Metforminas

Metforminas yra antihiperglikeminio poveikio biguanidas, mažinantis bazinį gliukozės kiekį kraujo plazmoje ir gliukozės kiekį po valgio. Jis neskatina insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

- slopindamas gliukoneogenezę bei glikogenolizę, mažina gliukozės gamybą kepenyse;
- raumenyse, padidindamas jautrumą insulinui, pagerina gliukozės pasisavinimą ir panaudojimą periferijoje;
- uždelsdamas gliukozės absorbciją žarnyne.

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina visų iki šiol žinomų rūšių gliukozės membraninių nešiklių (GLUT) nešimo pajėgumą. Žmonėms, metforminas nepriklausomai nuo poveikio glikemijai sukelia palankų poveikį lipidų metabolizmui. Tai buvo įrodyta kontroliuojamų, vidutinės trukmės ar ilgalaikių klinikinių tyrimų metu vartojant terapines dozes: metforminas sumažino bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų kiekius.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Glikemijos kontrolės pagerinimas ir sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis ir mirtingumo nuo jų sumažinimas yra neatskiriamos 2 tipo cukrinio diabeto gydymo dalys.

Glikemijos kontrolės veiksmingumas ir pasekmės širdies bei kraujagyslių sistemai buvo vertinti 9-uose dvigubai koduotuose, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuojamuose mažiausiai 24 savačių trukmės tyrimuose, kuriuose dalyvavo iš viso 10 366 pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu, iš kurių 2 950 pacientų vartojo 10 mg empagliflozino dozę ir 3 701 pacientas – 25 mg empagliflozino dozę gydymui metforminu papildyti. Iš jų 266 šių ar 264 pacientai atitinkamai buvo gydomi 10 mg empagliflozino doze ar 25 mg empagliflozino doze metforminui ir insulinui papildyti.

Empaglifloziną derinant su metforminu, vartojamu su kitais antidiabetiniais vaistinėmis preparatais (pioglitazonu, sulfonilurėjos dariniais, DPP-4 inhibitoriais ir insulinu) arba be jų, kliniškai reikšmingai sumažėjo HbA1c kiekis, gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GKKN), kūno svoris ir sistolinis bei diastolinis kraujospūdis. Gydant 25 mg empagliflozino doze, palyginti su 10 mg empagliflozino doze ir placebo, didesnei daliai pacientų HbA1c kiekis tapo tikslinis mažesnis kaip 7% ir mažesniai pacientų kiekiui reikėjo gelbstimosios glikemijos kontrolės. Gydant empagliflozinu, 75 metų ir vyresniems pacientams HbA1c kiekio sumažėjimas skaičiumi buvo mažesnis. Didesnis pradinis HbA1c kiekis buvo susijęs su didesniu HbA1c kiekio sumažėjimu. Be to, empagliflozinu papildžius pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirtą gydymą pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies ir kraujagyslių liga, sumažėjo mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių reiškinių.

#### *Empagliflozino vartojimas gydymui metforminu, sulfonilurėjos dariniu ir pioglitazonu papildyti*

Empagliflozinu, palyginti su placebo, papildžius gydymą metforminu, metforminu ir sulfonilurėjos dariniu ar pioglitazonu ir metforminu, statistiškai reikšmingai ( $p < 0,0001$ ) sumažėjo HbA1c kiekis ir kūno svoris (3 lentelė), be to, kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis.

Dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų šių tyrimų pratęsimų metu HbA1c kiekio, kūno svorio ir kraujospūdis sumažėjimas buvo palaikomas iki 76 savaitės.

3 lentelė. 24 savaičių placebo kontroliuojamų tyrimų veiksmingumo rezultatai

<b>Gydymo metforminu papildymas<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebas</b>	<b>Empagliflozinas</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c kiekis (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	7,9	7,94	7,86
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,13	-0,7	-0,77
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Pacientai (%), kurių HbA1c kiekis tapo &lt; 7% ir kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Kūno svoris (kg)</b>			
Pradinis (vidurkis)	79,73	81,59	82,21
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>SKS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	128,6	129,6	130
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (95% PI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Gydymo metforminu ir sulfonilurėjos dariniu papildymas<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebas</b>	<b>Empagliflozinas</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c kiekis (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,15	8,07	8,1
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Pacientai (%), kurių HbA1c kiekis tapo &lt; 7% ir kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Kūno svoris (kg)</b>			
Pradinis (vidurkis)	76,23	77,08	77,5
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (PI 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,5)
N	225	225	216
<b>SKS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	128,8	128,7	129,3
Pokytis, palyginti su	-1,4	-4,1	-3,5



pradiniu <sup>1</sup>			
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (PI 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4, -0,2)
<b>Gydymo pioglitazonu + metforminas papildymas<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebas</b>	<b>Empagliflozinas</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c kiekis (%)</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,15	8,07	8,1
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,7
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,6* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
<b>Pacientai (%), kurių HbA1c kiekis tapo &lt; 7% ir kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7%<sup>2</sup></b>			
	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Kūno svoris (kg)</b>			
Pradinis (vidurkis)	79,45	79,44	80,98
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	0,4	-1,74	-1,59
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
<b>SKS (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	125,5	126,3	126,3
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (95% PI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

<sup>a</sup> Visas analizės rinkinys (angl. FAS), naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (angl. LOCF) duomenis prieš gelbstimajį glikemijos gydymą

<sup>b</sup> Pacientų, kuriems buvo taikomas papildomas foninis gydymas metforminu, pogrupio analizė (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę

<sup>2</sup> Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklaus patvirtinamojo tyrimo procedūros dalis

<sup>3</sup> LOCF reikšmės patikrintos po antihipertenzinių gelbstimų priemonių naudojimo

\* p reikšmė < 0,0001

\*\*p reikšmė < 0,01

#### *Empagliflozinas derinant su metforminu negydytiems pacientams*

Buvo atliktas faktorialaus modelio 24 savaičių trukmės tyrimas, siekiant įvertinti empagliflozino veiksmingumą ir saugumą negydytiems pacientams. Gydymas empagliflozinu kartu su metforminu (5 mg ir 500 mg; 5 mg ir 1 000 mg; 12,5 mg ir 500 mg bei 12,5 mg ir 1 000 mg vartojant du kartus per parą) sukėlė statistiškai reikšmingą HbA1c pagerėjimą (4 lentelė) ir vedė prie didesnio gliukozės kiekio kraujo plazmoje nevalgius (lyginant su atskirais komponentais) ir kūno svorio sumažėjimo (lyginant su metforminu).

4 lentelė. Empagliflozino, skiriamo su metforminu, veiksmingumo rezultatai 24 savaitę, palyginti su atskirais komponentais<sup>a</sup>

	Empagliflozinas 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozinas 25 mg <sup>b</sup>			Metforminas <sup>c</sup>	
	+ Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Be met	+ Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Be met	1 000 mg	2 000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Pradinis (vidurkis)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Pokytis nuo pradinio <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Palyginti su empa (95% PI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Palyginti su met (95% PI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, 0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metforminas; empa = empagliflozinas

<sup>1</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

<sup>a</sup> Analizės buvo atliktos visos analizės rinkiniu (FAS), naudojant stebėtų atvejų (OC) metodą.

<sup>b</sup> Vartojant padalinus į dvi vienodas dozes per parą, kai vartojamas kartu su metforminu

<sup>c</sup> Vartojant padalinus į dvi vienodas dozes per parą

\*HbA1c  $p \leq 0,0062$

*Empagliflozino skyrimas pacientams, kurių glikemija nepakankamai kontroliuojama metforminu ir linagliptinu*

Pacientams, kurių glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu ir 5 mg linagliptino, gydymą papildžius 10 mg ar 25 mg empagliflozino statistiškai reikšmingai ( $p < 0,0001$ ) sumažėjo HbA1c ir kūno svoris lyginant su placebo (5 lentelė). Be to, kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius bei sistolinis ir diastolinis kraujospūdis lyginant su placebo.

5 lentelė. 24 savaičių placebo kontroliuojamo tyrimo su pacientais, kurių glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama metforminu ir 5 mg linagliptino, veiksmingumo rezultatai

<b>Metformino ir 5 mg linagliptino papildymas</b>			
	<b>Placebas<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozinas<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	7,96	7,97	7,97
Pokytis nuo pradinio <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Skirtumas nuo placebo (PI 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>Pacientai (%), pasiekę HbA1c &lt; 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Kūno svoris (kg)<sup>3</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	82,3	88,4	84,4
Pokytis nuo pradinio <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Skirtumas nuo placebo (PI 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
<b>SKS (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	130,1	130,4	131,0
Pokytis nuo pradinio <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Skirtumas nuo placebo (PI 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

<sup>2</sup> Nevertintas statistinis reikšmingumas; tai nėra antrinių vertinamųjų baigčių nuoseklaus tikrinimo procedūros dalis.

<sup>3</sup> Į FAS (OC) MMRM modelį įtraukti pradinis HbA1c, pradinis aGFG (MDRD), geografinis regionas, vizitas, gydymas ir gydymo bei vizito sąveika. Įtrauktas pradinis svoris.

<sup>4</sup> Į MMRM modelį įeina pradinis SKS ir pradinis HbA1c kaip tiesiniai kintamieji ir pradinis aGFG, geografinis regionas, gydymas, vizitas ir vizito sąveika su gydymu kaip fiksuoti rezultatai.

<sup>5</sup> Pacientai, atsitiktiniu būdu paskirti į placebo grupę, vartojo placebo su 5 mg linagliptino ir gavo foninį gydymą metforminu.

<sup>6</sup> Pacientai, atsitiktiniu būdu paskirti į 10 mg ar 25 mg empagliflozino grupes, vartojo 10 mg ar 25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino bei gavo foninį gydymą metforminu.

\* p vertė < 0,0001

Iš anksto apibrėžtame pacientų pogrupyje, kur pradinis HbA1c buvo didesnis ar lygus 8,5%, vartojant 10 mg ar 25 mg empagliflozino 24 savaitę HbA1c nuo pradinio sumažėjo 1,3% lyginant su placebo (p < 0,0001).

#### Gydymo metforminu papildymas empaglifloziniu, palyginti su glimepiridu (24 mėnesių tyrimo duomenys)

Tyrimo, kuriuo buvo lygintas 25 mg empagliflozino dozės, palyginti su glimepiridu (mažesnė negu 4 mg paros dozė) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymas vien metforminu glikemiją kontroliavo nepakankamai, metu kasdien vartojamas empagliflozinas lėmė didesnę HbA1c kiekio sumažėjimą (6 lentelė) ir kliniškai reikšmingą gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius (GKKN) sumažėjimą. Kasdieninis empagliflozino, palyginti su glimepiridu, vartojimas sąlygojo statistiškai reikšmingą kūno svorio, sistolinio bei diastolinio kraujospūdžių sumažėjimą ir statistiškai reikšmingai mažesnę pacientų dalį, kuriai atsirado hipoglikemijos reiškiniai (2,5% gydytų empaglifloziniu ir 24,2% gydytų glimepiridu, p < 0,0001).

6 lentelė. Veikliuoju preparatu kontroliuojamo tyrimo, kurio metu empagliflozino veiksmingumas buvo lygintas su glimepirido veiksmingumu tuo atveju, kai jais buvo papildytas gydymas metforminu, 104 savaitės<sup>a</sup> rezultatai

	<b>25 mg empagliflozino</b>	<b>Glimepiridas<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c kiekis (%)</b>		
Pradinis (vidurkis)	7,92	7,92
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Skirtumas, palyginti su glimepiridu <sup>1</sup> (97,5% PI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Pacientai (%), kurių HbA1c kiekis tapo &lt; 7% ir kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7%<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Kūno svoris (kg)</b>		
Pradinis (vidurkis)	82,52	83,03
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Skirtumas, palyginti su glimepiridu <sup>1</sup> (97,5% PI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>SKS (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Pradinis (vidurkis)	133,4	133,5
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Skirtumas, palyginti su glimepiridu <sup>1</sup> (97,5% PI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Visas analizės rinkinys (FAS) naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš gelbstimąjį glikemijos gydymą

<sup>b</sup> Iki 4 mg glimepirido

<sup>1</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

<sup>2</sup> Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklios patvirtinamojo tikrinimo procedūros rezultatas

<sup>3</sup> LOCF reikšmės patikrintos po antihipertenzinių gelbstimųjų priemonių naudojimo

\* ne mažesnio veiksmingumo p reikšmė < 0,0001 ir geresnio veiksmingumo p reikšmė = 0,0153

\*\* p reikšmė < 0,0001

### Gydymo insulinu papildymas

#### *Gydymo kelis kartus per parą vartojamu insulinu papildymas empaglifloziniu*

Empagliflozino veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas kelis kartus per parą vartojamu insulinu ir kartu metforminu, buvo tiriami 52 savaitių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu. Pirmąsias 18 savaitių ir paskutines 12 savaitių insulino dozė buvo pastovi, bet pakoreguota taip, kad tarp 19 ir 40 savaitės gliukozės kiekis prieš valgant būtų < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], pavalgis < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

18-tą savaitę empagliflozinas, palyginti su placebo, statistiškai reikšmingas sumažino HbA1c kiekį (7 lentelė).

52-rą savaitę gydymas empaglifloziniu lėmė statistiškai reikšmingą HbA1c kiekio ir insulino poreikio sumažėjimą, palyginti su placebo, bei kūno svorio sumažėjimą.

7 lentelė. Empagliflozino veiksmingumo tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas kelis kartus per parą vartojamu insulinu ir kartu metforminu, rezultatai 18-ą ir 52-ą savaitę placebo kontroliuojamo tyrimo metu

	Placebas	Empagliflozinas	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c kiekis (%) 18<sup>a</sup> savaitę</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,29	8,42	8,29
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
<b>HbA1c kiekis (%) 52<sup>b</sup> savaitę</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,26	8,43	8,38
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
<b>Pacientai (%), kuriems 52<sup>b,2</sup> savaitę HbA1c kiekis tapo &lt; 7% ir kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7%</b>			
	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
<b>Insulino dozė (TV per parą) 52<sup>b,3</sup> savaitę</b>			
Pradinis (vidurkis)	91,01	91,77	90,22
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	12,84	0,22	-2,25
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-12,61** (-21,43, -3,8)	-15,09** (-23,79, -6,4)
N	86	84	87
<b>Kūno svoris (kg) 52<sup>b</sup> savaitę</b>			
Pradinis (vidurkis)	97,78	98,86	94,93
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

<sup>a</sup> Pacientų, kuriems buvo taikomas papildomas foninis gydymas metforminu, pogrupo analizė (FAS, LOCF)

<sup>b</sup> Pacientų, kuriems buvo taikomas papildomas foninis gydymas metforminu, pogrupo analizė (PPS-Completers, LOCF)

<sup>1</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę

<sup>2</sup> Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklios patvirtinamojo tikrinimo procedūros rezultatas

<sup>3</sup> 19-40 savaitės: koregavimo iki tikslinės dozės gydymo būdas – insulino dozės koregavimas, norint pasiekti iš anksto nustatytus gliukozės koncentracijos tikslinius dydžius (prieš valgį < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), po valgio < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* p vertė ≤ 0,0005

\*\* p vertė < 0,005

*Gydymo baziniu insulinu papildymas empagliflozinu*

Empagliflozin veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas bazinio insulino ir metformino deriniu, buvo tiriami 78 savaitiu trukmes dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu. Pirmasias 18 savaičiu insulino dozė buvo pastovi, bet pakoreguota taip, kad per kitas 60 savaičiu gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius būtų < 110 mg/dl.

18-tą savaitę empagliflozinas statistiškai reikšmingas sumažino HbA1c kiekį. Empagliflozinu, palyginti su placebo, gydytų pacientų, kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7% ir kurių HbA1c kiekis tapo tikslinis < 7%, procentas buvo didesnis (8 lentelė).

78-tą savaitę empagliflozino sukiamas HbA1c kiekio ir insulino poreikio sumažėjimas buvo palaikomas. Be to, empagliflozino vartojimas lėmė gliukozės kiekio kraujo serume nevalgius, kūno svorio ir kraujospūdžio sumažėjimą.

8 lentelė. Empagliflozino veiksmingumo tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas bazinio insulino ir metformino deriniu, rezultatai 18-tą ir 78-tą savaitę<sup>a</sup> placebo kontroliuojamo tyrimo metu

	Placebas	Empagliflozinas 10 mg	Empagliflozinas 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c kiekis (%) 18-tą savaitę</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,02	8,21	8,35
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-0,54* (-0,77, -0,3)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c kiekis (%) 78-tą savaitę</b>			
Pradinis (vidurkis)	8,03	8,24	8,29
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
<b>Bazinio insulino dozė (TV per parą) 78-tą savaitę</b>			
Pradinis (vidurkis)	49,61	47,25	49,37
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (97,5% PI)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

<sup>a</sup> Visos analizės rinkinio (FAS) pacientų, kuriems taikytas papildomas foninis gydymas metforminu, pogrupio analizė – baigusieji tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpį, naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš gelbstimąjį glikemijos gydymą

<sup>1</sup> vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

\* p reikšmė < 0,0001

\*\* p reikšmė ≤ 0,025

### Gydymo metforminu papildymas empagliflozinu ir linagliptinu

Dvigubai koduoto tyrimo metu pacientams, kuriems glikemija buvo kontroliuojama nepakankamai, 24 savaitių gydymas viena ar kita empagliflozino doze ir kartu linagliptinu metformino fone, lėmė statistiškai reikšmingą ( $p < 0,0001$ ) HbA1c kiekio sumažėjimą (-1,08% pokytis nuo pradinio, vartojant 10 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino, -1,19% pokytis, vartojant 25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino, ir -0,70% pokytis, vartojant 5 mg linagliptino). Palyginti su 5 mg linagliptino doze, tiek viena, tiek kita empagliflozino dozė, vartojama kartu su 5 mg linagliptino doze, statistiškai reikšmingai sumažino gliukozės kiekį kraujo serume nevalgius ir kraujospūdį. Abi dozės sąlygojo statistiškai reikšmingą kūno svorio, išreikšto kilogramais, sumažėjimą ir procentinį pokytį. Empagliflozino ir linagliptino deriniu, palyginti su 5 mg linagliptino doze, gydytų pacientų, kurių pradinis HbA1c kiekis buvo  $\geq 7\%$ , didesniai procentui HbA1c kiekis tapo tikslinis  $< 7\%$ . Kliniškai reikšmingas HbA1c kiekio sumažėjimas išsilaiškė 52 savaites.

### Gydymo metforminu papildymas 2 kartus per parą, palyginti su kartą per parą, vartojamu empagliflozinu

Gydymo papildymo du kartus per parą, palyginti su kartą per parą, vartojamu empagliflozinu (paros dozė 10 mg ir 25 mg) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems glikemiją monoterapija metforminu kontroliuojama nepakankamai, buvo tiriami 16 savaitių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu. Po 16 savaitių visi gydymo empagliflozinu, palyginti su placebo, būdai lėmė reikšmingą HbA1c kiekio sumažėjimą, palyginti su pradiniu (bendras vidurkis 7,8%). Gydymo metforminu fone empaglifloziną vartojant du kartus per parą, palyginti su kartą per parą, HbA1c kiekis sumažėjo panašiai. Skirtumas tarp gydymo būdų, vertinant pagal HbA1c kiekio sumažėjimą, palyginti su pradiniu, 16-tą savaitę, vartojant empagliflozino 5 mg du kartus per parą, palyginti su 10 mg kartą per parą, buvo -0,02% (95% PI: -0,16, 0,13), vartojant empagliflozino 12,5 mg du kartus per parą, palyginti su 25 mg kartą per parą, -0,11% (95% PI: -0,26, 0,03).

### Pasekmės širdies ir kraujagyslių sistemai

Dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu buvo palygintos suminės empagliflozino 10 ir 25 mg dozės su placebo, skiriant kaip pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką paskirto gydymo papildymą pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies ir kraujagyslių liga. Iš viso buvo gydyti 7 020 pacientų (10 mg empagliflozinu: 2 345, 25 mg empagliflozinu: 2 342, placebo: 2 333) ir stebimi vidutiniškai 3,1 metų. Amžiaus vidurkis buvo 63 metai, vidutinis HbA1c buvo 8,1 %, 71,5 % buvo vyrai. Tyrimo pradžioje 74 % pacientų buvo gydomi metforminu, 48 % insulinu ir 43 % sulfonilkarbamidu. Maždaug pusės pacientų (52,2 %) aGFG buvo 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ir 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

12 savaitę pastebėtas HbA1c koreguoto vidurkio pagerėjimas lyginant su pradinėmis vertėmis placebo grupėje 0,11% (0,02) ir empagliflozino 10 ir 25 mg grupėse atitinkamai 0,65% (0,02) ir 0,71% (0,02). Po pirmųjų 12 savaitių glikemijos kontrolė optimizavosi, nepriklausomai nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo. Todėl poveikis susilpnėjo 94 savaitę ir HbA1c koreguoto vidurkio pagerėjimas placebo grupėje buvo 0,08% (0,02) ir empagliflozino 10 mg ir 25 mg grupėse buvo atitinkamai 0,50% (0,02) ir 0,55% (0,02).

Empagliflozinas buvo veiksmingesnis negu placebo mažinant mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį. Gydymą poveikį lėmė žymus mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas žymiau nepakitus nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažniui. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas vartojant 10 mg ir 25 mg empagliflozino buvo panašus (1 pav.) ir buvo patvirtintas bendro išgyvenamumo pagerėjimu (9 lentelė).

Veiksmingumas apsaugant nuo mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų nebuvo aiškiai nustatytas vartojantiems DPP-4 inhibitorius ar juodaodžiams pacientams, kadangi šių grupių atstovų EMPA-REG OUTCOME tyrime buvo nedaug.

9 lentelė. Gydomo veiksmingumas pagal pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį, jos komponentus ir mirštamumą<sup>a</sup>

	<b>Placebas</b>	<b>Empagliflozinas<sup>b</sup></b>
N	2 333	4 687
<b>Laikas iki pirmosios mirties nuo ŠK reiškinių, nemirtino MI ar nemirtino insulto N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95,02 %)*		0,86 (0,74, 0,99)
p reikšmė pranašumui		0,0382
<b>Mirtis nuo ŠK reiškinių N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,62 (0,49, 0,77)
p reikšmė		< 0,0001
<b>Nemirtinas MI N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,87 (0,70, 1,09)
p reikšmė		0,2189
<b>Nemirtinas insultas N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		1,24 (0,92, 1,67)
p reikšmė		0,1638
<b>Mirtingumas nuo visų priežasčių N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,68 (0,57, 0,82)
p reikšmė		< 0,0001
<b>Mirtingumas ne nuo ŠK reiškinių N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,84 (0,60, 1,16)

ŠK = širdies ir kraujagyslių, MI = miokardo infarktas

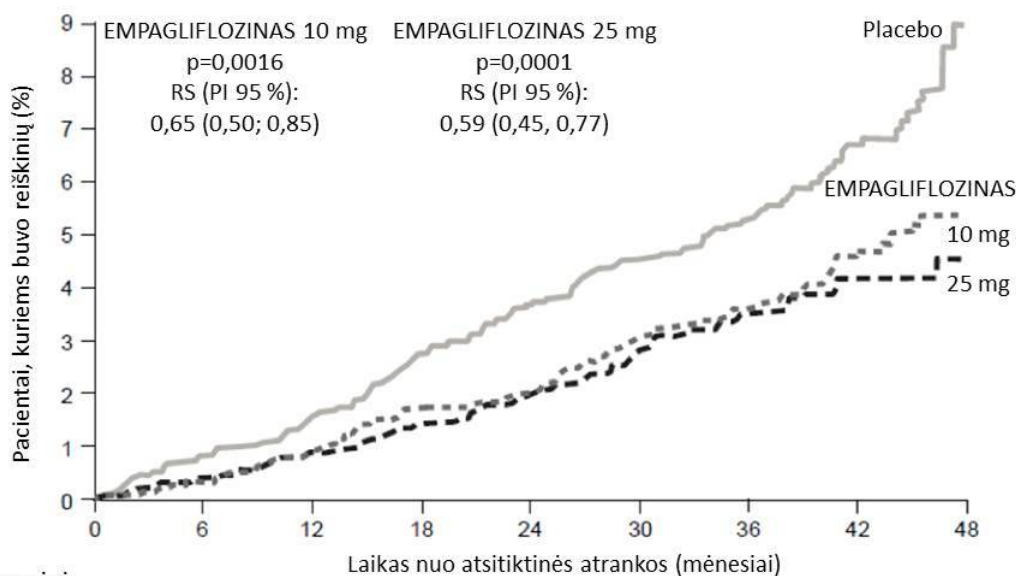
<sup>a</sup> Gydyta grupė, t. y. pacientai, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę

<sup>b</sup> Suminės empagliflozino 10 mg ir 25 mg dozės

\* Kadangi tyrimo duomenys buvo įtraukti į tarpinę analizę, buvo pritakytas dvipusis 95,02 % pasiklautinasis intervalas, kuris atitinka mažesnę nei 0,0498 reikšmingumo p vertę.



### Individualios empagliflozino dozės lyginant su placebo



Pacientų, kuriems grėsė pavojus, skaičius	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZINAS 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZINAS 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebas	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

#### Gliukozės kiekis kraujyje praėjus 2 valandoms po valgio

Gydymą metforminu arba metformino ir sulfonilurejos darinio deriniu papildžius empagliflozinu, 24-tą savaitę kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujyje, praėjus 2 valandoms po valgio (valgio tolerancijos testas) (gydymą metforminu papildžius placebo: +5,9 mg/dl, 10 mg empagliflozino doze: -46 mg/dl, 25 mg empagliflozino doze: -44,6 mg/dl, gydymą metformino ir sulfonilurejos darinio deriniu papildžius placebo: -2,3 mg/dl, 10 mg empagliflozino doze: -35,7 mg/dl, 25 mg empagliflozino doze: -36,6 mg/dl).

#### Pacientai, kurių pradinis HbA1c kiekis $\geq 9\%$

Iš anksto apibrėžtos pacientų, kurių pradinis HbA1c kiekis  $\geq 9,0\%$ , analizės duomenimis, gydymo metforminu papildymas 10 mg ar 25 mg empagliflozino doze 24-tą gydymo savaitę lėmė statistiškai reikšmingą HbA1c kiekio sumažėjimą (vartojant 25 mg empagliflozino dozę, pakoreguotas vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, buvo -1,49%, vartojant 10 mg empagliflozino dozę: -1,40%, vartojant placebo: -0,44%).

#### Kūno svoris

4-ių placebo kontroliuojamųjų tyrimų iš anksto apibrėžtos bendros analizės duomenimis, gydymas empagliflozinu (68% visų pacientų buvo taikomas foninis gydymas metforminu) 24-tą gydymo savaitę lėmė kūno svorio sumažėjimą, palyginti su gydymu placebo (vartojusiems 10 mg empagliflozino dozę: -2,04 kg, vartojusiems 25 mg empagliflozino dozę: -2,26 kg, vartojusiems placebo: -0,24 kg), kuris buvo palaikomas iki 52-os savaitės (vartojusiems 10 mg empagliflozino dozę: -1,96 kg, vartojusiems 25 mg empagliflozino dozę: -2,25 kg, vartojusiems placebo: -0,16 kg).

### Kraujospūdis

Empagliflozino veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami 12 savaičių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu su pacientais, kuriems nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir didelis kraujospūdis, vartojančiais įvairių vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto ir ne daugiau nei 2 antihipertenzinius vaistinius preparatus. Gydytas kartą per parą vartojamu empaglifloziniu lėmė statistiškai reikšmingą HbA1c kiekio ir vidutinio paros sistolinio bei diastolinio kraujospūdžių, pamatuotų ambulatorijoje, sumažėjimą (10 lentelė). Gydant empaglifloziniu, sumažėjo SKS ir DKS, išmatuoti sėdint.

10 lentelė. Empagliflozino veiksmingumo 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių kraujospūdis nekontroliuojamas, rezultatai 12-tą savaitę<sup>a</sup> placebo kontroliuojamo tyrimo metu

	Placebas	Empagliflozinas	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c kiekis (%) 12-tą savaitę<sup>1</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	7,9	7,87	7,92
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>1</sup> (95% PI) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>Paros SKS 12-tą savaitę<sup>3</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	131,72	131,34	131,18
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>4</sup> (95% PI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,5, -2,83)
<b>Paros DKS 12-tą savaitę<sup>3</sup></b>			
Pradinis (vidurkis)	75,16	75,13	74,64
Pokytis, palyginti su pradiniu <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,4
Skirtumas, palyginti su placebo <sup>5</sup> (95% PI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Visas analizės rinkinys (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, reikšmės, patikrintos po taikyto gelbstimojo antidiabetinio gydymo

<sup>2</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinį HbA1c kiekį, pradinį aGFG, geografinį regioną ir antihipertenzinių vaistinių preparatų skaičių

<sup>3</sup> LOCF, reikšmės, patikrintos po gelbstimojo antidiabetinio gydymo arba gelbstimojo antihipertenzinio gydymo pakeitimo

<sup>4</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinį SKS, pradinį HbA1c kiekį, pradinį aGFG, geografinį regioną ir antihipertenzinių vaistinių preparatų skaičių

<sup>5</sup> Vidurkis, koreguotas pagal pradinį DKS, pradinį HbA1c kiekį, pradinį aGFG, geografinį regioną ir antihipertenzinių vaistinių preparatų skaičių

\* p reikšmė < 0,0001

\*\* p reikšmė < 0,001

4-ių placebo kontroliuotų tyrimų iš anksto apibrėžtos bendros analizės duomenimis, gydymas empaglifloziniu (68% visų pacientų buvo taikomas foninis gydymas metforminu) 24-tą gydymo savaitę lėmė sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą (vartojant 10 mg empagliflozino dozė: -3,9 mmHg, vartojant 25 mg empagliflozino dozė: -4,3 mmHg), palyginti su placebo (-0,5 mmHg), ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą (10 mg empagliflozino dozė: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozino dozė: -2,0 mmHg), palyginti su placebo (-0,5 mmHg), kraujospūdžio sumažėjimas buvo palaikomas iki 52-os savaitės.

### Metforminas

Perspektyviniu atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimu buvo nustatyta ilgalaikė intensyvios glikemijos kontrolės nauda 2 tipo cukrinio diabeto atveju. Nutukusių pacientų, kurių gydymas tik dieta buvo neveiksmingas, gydymo metforminu rezultatų analizė parodė:

- reikšmingą bet kokios su cukriniu diabetu susijusios komplikacijos absoliučios rizikos sumažėjimą metforminu gydytoje grupėje (29,8 atvejų / 1 000 pacientų metų), palyginti su gydymu tik dieta (43,3 atvejų / 1 000 pacientų metų),  $p = 0,0023$ , ir palyginti su sudėtinu gydymu sulfonilurėjos dariniu ir monoterapija insulinu (40,1 atvejų / 1 000 pacientų metų),  $p = 0,0034$ ;
- reikšmingą bet kokio su cukriniu diabetu susijusio mirštamumo absoliučios rizikos sumažėjimą: metforminu gydytoje grupėje 7,5 atvejų / 1 000 pacientų metų, tik dieta gydytoje grupėje 12,7 atvejų / 1 000 pacientų metų,  $p = 0,017$ ;
- reikšmingą bendrojo mirtingumo absoliučios rizikos sumažėjimą metforminu gydytoje grupėje 13,5 atvejų / 1 000 pacientų metų, palyginti su gydymu tik dieta 20,6 įvykių / 1 000 pacientų metų ( $p = 0,011$ ), ir palyginti su kombinuotu gydymu sulfonilurėjos dariniu ir monoterapija insulinu 18,9 atvejų / 1 000 pacientų metų ( $p = 0,021$ );
- reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą: metforminu gydytoje grupėje 11 atvejų / 1 000 pacientų metų, tik dieta gydytoje grupėje 18 atvejų / 1 000 pacientų metų ( $p = 0,01$ ).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Synjardy tyrimų su visais vaikų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Synjardy

Bioekvivalentiškumo tyrimai su sveikais asmenimis parodė, kad Synjardy (empagliflozinas / metformino hidrochloridas) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg ir 12,5 mg/1 000 mg sudėtinės tabletės yra biologiškai lygiavertės kartu vartojamoms atitinkamų dozių empagliflozino ir metformino tabletėms.

Empagliflozino / metformino 12,5 mg/1 000 mg vartojimas po valgio lėmė empagliflozino AUC sumažėjimą 9% ir  $C_{max}$  sumažėjimą 28%, palyginti su vartojimu nevalgius. Metformino AUC sumažėjo 12%, o  $C_{max}$  – 26%, palyginti su vartojimu nevalgius. Manoma, kad pastebėtas maisto poveikis empagliflozino ir metformino farmakokinetikai yra kliniškai nereikšmingas. Tačiau kadangi metforminą rekomenduojama vartoti valgant, Synjardy taip pat siūloma gerti valgio metu.

Toliau pateikta informacija apie kiekvienos atskiros veikliosios Synjardy medžiagos farmakokinetines savybes.

### Empagliflozinas

#### Absorbcija

Empagliflozino farmakokinetika buvo plačiai tirta sveikų savanorių ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme. Per burną pavartotas empagliflozinas absorbuojamas greitai, didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje atsiranda vidutiniškai po 1,5 val. po dozės pavartojimo ( $t_{max}$ ). Paskui koncentracijos kraujo plazmoje mažėjimas buvo dvifazis – greitas pasiskirstymo fazės metu ir santykinai lėtas galutinės fazės metu. Vartojant 10 mg empagliflozino dozę kartą per parą, vidutiniai AUC  $C_{max}$  kraujo plazmoje tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo atitinkamai 1 870 nmol.val. ir 259 nmol/l, vartojant 25 mg empagliflozino dozę kartą per parą – atitinkamai 4 740 nmol.val. ir 687 nmol/l. Sisteminė empagliflozino ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Vienkartinės dozės ir pusiausvyrinės apykaitos metu empagliflozino farmakokinetikos parametrai buvo panašūs, kas rodo, jog jo farmakokinetika laiko atžvilgiu yra tiesinė. Empagliflozino

farmakokinetika sveikų savanorių ir pacientų, sergančių 2 tipo cukrinių diabetu, organizme kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

Buvo palyginta farmakokinetika, vartojant 5 mg empagliflozino du kartus per parą, su farmakokinetika, vartojant 10 mg empagliflozino kartą per parą. Vartojant 5 mg empagliflozino dozę du kartus per parą, bendra empagliflozino ekspozicija ( $AUC_{ss}$ ) 24 valandų laikotarpiu buvo panaši, į ekspoziciją vartojant 10 mg empagliflozino dozę kartą per parą. Kaip ir buvo tikėtasi, vartojant 5 mg empagliflozino dozę du kartus per parą, buvo mažesnė  $C_{max}$  ir didesnė mažiausia koncentracija ( $C_{min}$ ), palyginti su 10 mg empagliflozino dozės vartojimu kartą per parą.

Pavartojus 25 mg empagliflozino po riebaus ir labai kaloringo valgio, šiek tiek sumažėjo ekspozicija: AUC sumažėjo apytiksliai 16%,  $C_{max}$  apytiksliai 37%, palyginti su vartojimu nevalgius. Manoma, kad pastebėtas maisto poveikis empagliflozino farmakokinetikai yra kliniškai nereikšmingas, todėl empaglifloziną galima vartoti valgant ar nevalgius. Panašūs rezultatai gauti ir vartojant Synjardy (empagliflozino / metformino) sudėtines tabletes su riebiu bei kaloringu maistu.

#### Pasiskirstymas

Tiriamasis pasiskirstymo tūris, tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, apskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 73,8 l. Sveikiems savanoriams per burną pavartojusiems žymėto [ $^{14}C$ ] empagliflozino tirpalo, apytiksliai 37% šios medžiagos pateko į eritrocitus ir 86% prisijungė prie plazmos baltymų.

#### Biotransformacija

Žmogaus kraujo plazmoje neaptikta svarbesnių empagliflozino metabolitų, sudarančių mažiausiai 10% su vaistu susijusių medžiagų, gausiausi buvo trys gliukuronido konjugatai (2-, 3- ir 6-O gliukuronidai). Duomenys *in vitro* rodo, kad žmonių organizme pagrindinis empagliflozino metabolizmo būdas yra gliukuronizavimas veikiant uridino 5'-difosfoliukuronoziltransferazėms UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ir UGT1A9.

#### Eliminacija

Tiriamasis galutinės pusinės eliminacijos laikas, apskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 12,4 val., per burną pavartoto preparato tariamasis klirensas – 10,6 l/val. Per burną pavartoto empagliflozino tariamasis klirensas atskirų asmenų organizme svyravo 39,1%, likusieji svyravimai sudarė 35,8%. Vartojant kartą per parą, empagliflozino koncentracijos kraujo plazmoje tapo pusiausvyrinės po penktos dozės. Pusiausvyrinės apykaitos metu nustatytas pusinės eliminacijos laiką atitinkantis mažesnis negu 22% kaupimasis, atsižvelgiant į kraujo plazmos AUC. Iš sveikų savanorių, per burną pavartojusių žymėto [ $^{14}C$ ] empagliflozino tirpalo, organizmo maždaug 96% su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (41%) arba šlapimu (54%). Didžioji dalis su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo išmatose ir apytiksliai pusė su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo šlapime buvo nepakitusio nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30- < 90 ml/min.), ir pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu / galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizme empagliflozino AUC padidėjo atitinkamai apie 18%, 20%, 66% ir 48%, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo normali. Palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali, asmenų, patiriančių vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą ar inkstų nepakankamumą (GSIL), kraujo plazmoje didžiausia empagliflozino koncentracija buvo panaši. Palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali, asmenų, patiriančių vidutinio sunkumo ar sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, kraujo plazmoje didžiausia empagliflozino koncentracija buvo maždaug 20% didesnė. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad per burną pavartoto empagliflozino tariamasis klirensas mažėjo, mažėjant kreatinino klirensui, ir dėl to padidėjo vaistinio preparato ekspozicija.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Asmenų, patiriančių lengvą, vidutinio sunkumo ar sunkų kepenų funkcijos sutrikimą pagal Child-Pugh klasifikaciją, organizme empagliflozino AUC padidėjo atitinkamai maždaug 23%, 47% ir 75%,  $C_{\max}$  – maždaug 4%, 23% ir 48%, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali.

### *Kūno masės indeksas*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kūno masės indeksas kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino farmakokinetikai neturi. Šioje analizėje apskaičiuotas AUC buvo 5,82%, 10,4%, ir 17,3% mažesnis tiriamiesiems, kurių kūno masės indeksas (KMI) buvo atitinkamai 30, 35, ir 45 kg/m<sup>2</sup>, palyginti su tiriamaisiais, kurių kūno masės indeksas buvo 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Lytis*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino farmakokinetikai neturėjo.

### *Rasė*

Populiacijos farmakokinetikos analizės metu apskaičiuotas AUC azijiečiams, kurių kūno masės indeksas 25 kg/m<sup>2</sup>, buvo 13,5% didesnis, palyginti su ne azijiečiais, kurių kūno masės indeksas 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Senyvi žmonės*

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino farmakokinetikai neturėjo.

### *Vaikų populiacija*

Empagliflozino farmakokinetikos vaikų ir paauglių organizme tyrimų neatlikta.

## Metforminas

### Absorbicija

Po per burną pavartotos metformino dozės  $t_{\max}$  yra 2,5 val. Sveikiems asmenims absoliutus 500 mg ar 850 mg metformino hidrochlorido tabletės biologinis prieinamumas yra apie 50-60%. Po per burną pavartotos dozės su išmatomis išskiriama neabsorbuota frakcija buvo 20-30%. Per burną pavartoto metformino absorbcija yra įsotinamoji ir dalinė. Manoma, kad metformino absorbcijos farmakokinetika yra netiesinė. Rekomenduojamas metformino dozes vartojant taip, kaip rekomenduojama, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 24–48 valandas ir paprastai būna mažesnė nei 1 mikrogramas/ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu vartojant net didžiausias dozes, didžiausia metformino koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{\max}$ ) neviršija 5 mikrogramų/ml.

Maistas sumažina ir nežymiai uždelšia metformino absorbciją. Buvo nustatyta, kad išgėrus 850 mg metformino hidrochlorido dozę, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje buvo 40% mažesnė, 25% sumažėjo AUC, o didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidarė 35 min. vėliau. Klinikinė šių reiškinių svarba nežinoma.

### Pasiskirstymas

Prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų yra nereikšmingas. Dalis metformino pasiskirsto eritrocituose. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė nei plazmoje ir susidaro beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrą pasiskirstymo skyrių. Vidutinis pasiskirstymo tūris (Vd) svyruoja nuo 63 iki 276 l.

### Biotransformacija

Metforminas išsiskiria su šlapimu nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

### Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra  $> 400$  ml/min, tai rodo, kad metforminas šalinamas glomerulų filtracija ir inkstų kanalėlių sekrecija. Po per burną pavartotos dozės galutinės pusinės eliminacijos laikas yra apie 6,5 val.

Kai inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir tai sąlygoja metformino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimą.

### Ypatingos populiacijos

#### Vaikų populiacija

Vienkartinės dozės tyrimas: po vienkartinės 500 mg metformino hidrochlorido dozės pavartojimo vaikų ir paauglių organizme farmakokinetikos pobūdis buvo toks pat, kaip sveikų suaugusiųjų organizme.

Daugkartinės dozės tyrimas: 7 dienas vartojus kartotines 500 mg dozes du kartus per parą, vaikų ir paauglių organizme didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) ir sisteminė ekspozicija ( $AUC_{0-t}$ ) buvo atitinkamai maždaug 33% ir 40% mažesnės negu cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų, 14 parų vartojusių kartotines 500 mg dozes du kartus per parą, organizme. Kadangi dozė nustatoma individualiai, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, šių duomenų klinikinė reikšmė yra ribota.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Empagliflozinas ir metforminas

Empagliflozino ir metformino derinio bendro toksinio poveikio tyrimai, trukę iki 13 savaičių, buvo atlikti su žiurkėmis. Jų metu papildomų organų taikinių nenustatyta, palyginti su vienu empagliflozinu ar vienu metforminu. Kai kuris poveikis sudėtinio gydymo metu sustiprėjo, pvz., poveikis inkstų fiziologijai, elektrolitų pusiausvyrai ir rūgščių / šarmų būsena. Tačiau tik hipochloremija buvo laikoma nepageidaujama tada, kai ekspozicija buvo atitinkamai apie 9 ir 3 kartus didesnė negu klinikinė AUC ekspozicija vartojant didžiausias rekomenduojamas empagliflozino ir metformino dozes.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimas, atliktas su vaikingomis žiurkėmis, neparodė teratogeninio poveikio, susijusio su empagliflozino ir metformino vartojimu kartu, esant maždaug 14 kartų didesnei ekspozicijai už klinikinę AUC ekspoziciją, atsirandančią vartojant didžiausią empagliflozino dozę, ir 4 kartus didesnei už klinikinę AUC ekspoziciją, atsirandančią vartojant 2 000 mg metformino dozę.

### Empagliflozinas

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ilgalaikių toksiškumo tyrimų, atliktų su graužikais ir šunimis metu toksinio poveikio požymiai pastebėti, kai ekspozicija 10 kartų ar daugiau viršijo klinikinės empagliflozino dozės ekspoziciją. Didžioji toksinio poveikio dalis atitiko antrinį farmakologinį poveikį, susijusį su gliukozės išskyrimu su šlapimu, elektrolitų pusiausvyros sutrikimu, įskaitant kūno svorio ir kūno riebalų kiekio sumažėjimą, padidėjusį edalo suvartojimą, viduriavimą, dehidraciją, sumažėjusią gliukozės koncentraciją kraujo serume ir kitų kraujo serumo parametrų, atspindinčių sustiprėjusį baltymų metabolizmą ir gliukoneogenezę, padidėjimą, šlapimo pokyčius (pvz., poliuriją ir gliukozuriją) bei mikroskopinius pokyčius, įskaitant inkstų ir kai kurių minkštųjų bei kraujagyslinių audinių mineralizaciją. Mikroskopiniai nenormaliai sustiprėjusio farmakologinio poveikio kai kurių rūšių gyvūnų inkstams požymiai buvo kanalėlių išsiplėtimas, kanalėlių ir geldelių mineralizacija, kai empagliflozino AUC ekspozicija maždaug 4 kartus viršijo klinikinės 25 mg dozės ekspoziciją.

Empagliflozinas nėra genotoksiškas.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo metu empagliflozinas žiurkių patelėms auglių dažnio nepadidino, duodant didžiausią iki 700 mg/kg paros dozę, kuri maždaug 72 kartus viršijo maksimalią klinikinę empagliflozino AUC ekspoziciją. Duodant didžiausias dozes, žiurkių patinams buvo nustatyti su gydymu susiję gerybiniai mezenterinių limfmazgių kraujagysliniai proliferaciniai pakitimai (hemangiomas), kurių neatsirado duodant 300 mg/kg paros dozę, kuri maždaug 26 kartus viršijo maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją. Sėklidžių intersticinių ląstelių auglių dažnis žiurkėms padidėjo nuo 300 mg/kg ar didesnių paros dozių, bet ne nuo 100 mg/kg paros dozės, kuri maždaug 18 kartų viršija maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją. Abiejų minėtų rūšių augliai yra dažni žiurkėms, jų reikšmė žmonėms nėra tikėtina.

Empagliflozinas nepadidino auglių dažnio pelių patelėms, kurioms buvo duodamos mažesnės negu 1 000 mg/kg paros dozės, kurios atitinka maždaug 62 kartus didesnę didžiausią klinikinę empagliflozino ekspoziciją. Pelių patinams inkstų auglių atsirado nuo 1 000 mg/kg empagliflozino paros dozės, bet ne nuo 300 mg/kg paros dozės, kuri maždaug 11 kartų viršija didžiausią klinikinę empagliflozino ekspoziciją. Veikimo būdas šių auglių atsiradimui priklauso nuo pelių patinų natūralaus polinkio į inkstų patologiją ir nuo metabolizmo pobūdžio, kuris skiriasi nuo žmonių metabolizmo. Manoma, kad duomenys apie pelių patinų inkstų auglius žmonėms yra nereikšmingi.

Kai ekspozicija buvo tokia, kuri pakankamai viršija ekspoziciją terapinę dozę vartojančiam žmogui, nepageidaujamo poveikio vaisingumui ar ankstyvajam embriono vystymuisi empagliflozinas nedarė. Organogenezės laikotarpiu vartojamas empagliflozinas nebuvo teratogeniškas. Tik tokios empagliflozino dozės, kurios patelėms darė toksinį poveikį, taip pat sukėlė galūnių kaulų iškrypimus žiurkėms ir dažnesnį embriono ir (arba) vaisiaus praradimą triušiams.

Prenatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų, atliktų su žiurkėmis, metu nustatytas jauniklių kūno svorio pieaugio sumažėjimas, kai empagliflozino ekspozicija patelėms maždaug 4 kartus viršijo didžiausią klinikinę ekspoziciją. Esant sisteminei empagliflozino ekspozicijai, prilygstančiai didžiausiai klinikinei ekspozicijai, tokio poveikio atvejų nebuvo. Šių duomenų svarba žmogui neaiški.

Toksinio poveikio tyrime su žiurkių jaunikliais empagliflozinas buvo skiriamas nuo 21 dienos po atsivedimo iki 90 dienos. Tiksliai skiriant 100 mg/kg/per parą dozę, kuri maždaug 11 kartų viršijo didžiausią 25 mg klinikinę dozę, žiurkių jaunikliams buvo pastebėtas nekenksmingas labai menkas ar nedidelis inkstų kanalėlių ir geldelių išsiplėtimas. Šie reiškiniai pranyko po 13 savaičių nebeskiriant vaisto.

## Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių metformino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vartojant 500 mg/kg metformino paros dozes, 7 kartus viršijančias didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms (DRDŽ), pastebėtas teratogeninis metformino poveikis Wistar Hannover žiurkėms, daugiausiai pasireiškiantis kaip skeleto raidos defektų padaugėjimas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės ir Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

#### Tabletės šerdis

Kukurūzų krakmolos

Kopovidonas (K-vertė nominaliai 28)

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

#### Plėvelės dangalas

Hipromeliozė

Makrogolis (400)

Titano dioksidas (E171)

Talkas

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės ir Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

#### Tabletės šerdis

Kukurūzų krakmolos

Kopovidonas (K-vertė nominaliai 28)

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

#### Plėvelės dangalas

Hipromeliozė

Makrogolis (400)

Titano dioksidas (E171)

Talkas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC / PVDC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydžiai: dėžutė, kurioje yra 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinė pakuotė, kuriose yra 120 (2 pakuotės po 60 x 1), 180 (2 pakuotės po 90 x 1) arba 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vokietija



## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

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

### Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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

### Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gegužės 27 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 x 1 plėvele dengtų tablečių  
14 x 1 plėvele dengtų tablečių  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių  
56 x 1 plėvele dengtos tabletės  
60 x 1 plėvele dengtų tablečių  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/001 10 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/002 14 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/003 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/004 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/15/1003/005 60 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/037 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/006 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/850 mg tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS –  
5 mg/850 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/850 mg

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĒLYNAJA DĒŽUTE –  
5 mg/850 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hydrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 x 1 plėvele dengtų tablečių  
14 x 1 plėvele dengtų tablečių  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių  
56 x 1 plėvele dengtos tabletės  
60 x 1 plėvele dengtų tablečių  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/010 10 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/011 14 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/012 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/013 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/15/1003/014 60 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/038 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/015 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS –  
5 mg/1 000 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE –  
5 mg/1 000 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 x 1 plėvele dengtų tablečių  
14 x 1 plėvele dengtų tablečių  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių  
56 x 1 plėvele dengtos tabletės  
60 x 1 plėvele dengtų tablečių  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/019 10 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/020 14 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/021 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/022 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/15/1003/023 60 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/039 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/024 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS –  
12,5 mg/850 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĒLYNAJA DĒŽUTE –  
12,5 mg/850 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 x 1 plėvele dengtų tablečių  
14 x 1 plėvele dengtų tablečių  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių  
56 x 1 plėvele dengtos tabletės  
60 x 1 plėvele dengtų tablečių  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/028 10 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/029 14 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/030 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/031 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/15/1003/032 60 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/040 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/033 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Boehringer Ingelheim

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS –  
12,5 mg/1 000 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĒLYNAJA DĒŽUTE –  
12,5 mg/1 000 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 90 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinė pakuotė, susidedanti iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės  
Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Empagliflozinas /metformino hidrochloridas (*Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Synjardy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Synjardy
3. Kaip vartoti Synjardy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Synjardy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Synjardy ir kam jis vartojamas**

Šiame vaistiniame preparate yra dvi veikliosios medžiagos, vadinamos empagliflozinu ir metforminu.

- Empagliflozinas veikia inkstuose blokuodamas baltymą, vadinamą nuo natrio priklausomu gliukozės nešikliu 2 (angl. SGLT2). SGLT2 neleidžia pašalinti gliukozės (cukrus kraujyje) su šlapimu, absorbuodamas gliukozę į kraują kraujo filtracijos inkstuose metu. Blokuodamas šį baltymą, vaistas sukelia gliukozės (cukrus kraujyje), natrio (druskos) ir vandens pašalinimą su šlapimu. Todėl sumažėja cukraus kiekis kraujyje, kuris yra padidėjęs, nes sergate 2 tipo cukriniu diabetu.
- Metforminas mažina cukraus kiekį kraujyje daugiausia slopindamas gliukozės gamybą kepenyse.

Synjardy skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergančių 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų gydymui dieta ir fiziniu krūviu papildyti, kuriems diabeto nepavyksta kontroliuoti pridendant vieną metforminą ar metforminą kartu su kitais vaistais nuo diabeto.

Synjardy taip pat galima vartoti kartu su kitais vaistais cukriniam diabetui gydyti. Tai gali būti kiti per burną vartojami arba leidžiami vaistai, pvz., insulinas.

Be to, Synjardy galima vartoti vietoj atskirų kartu vartojamų empagliflozino ir metformino tablečių. Jei vartojate šį vaistą, toliau nevartokite atskirų empagliflozino ir metformino tablečių, kad neperdozuotumėte.

Svarbu, kad toliau laikytumėtės gydytojo, vaistininko arba slaugytojo duotų patarimų dėl dietos ir mankštos.

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?

2 tipo cukrinis diabetas yra liga, kuri atsiranda dėl Jūsų genų ir gyvenimo būdo. Jei sergate 2 tipo cukriniu diabetu, Jūsų kasa gamina nepakankamai insulino gliukozės kiekiui kraujyje kontroliuoti ir Jūsų organizmas nesugeba veiksmingai panaudoti savo insulino. Todėl kraujyje atsiranda daug gliukozės, kas gali sukelti sutrikimus, tokius kaip širdies, inkstų ligos, aklumas ir nepakankama galūnių kraujotaka.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Synjardy

### Synjardy vartoti negalima:

- jeigu yra alergija empagliflozinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu Jums pasireiškė diabetinė precoma;
- jei sergate sunkia infekcine liga, kuri pažeidžia plaučius, bronchų sistemą ar inkstus. Sunkios infekcinės ligos gali pakenkti inkstus ir dėl to jums gali kilti pieno rūgšties acidozės pavojus (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu netekote daug organizmo vandens (pasireiškė dehidracija), pvz., dėl ilgalaikio ar smarkaus viduriavimo, ar jei kelis kartus iš eilės vėmėte. Dehidracija gali privesti prie inkstų pakenkimo, kas gali sukelti pieno rūgšties acidozės pavojų (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu neseniai buvote gydomi nuo ūmaus širdies nepakankamumo arba neseniai patyrėte širdies priepuolį, arba jeigu Jums yra sunkus kraujotakos sutrikimas, pvz., šokas, ar kvėpavimo pasunkėjimas. Tai gali sąlygoti nepakankamą audinių aprūpinimą deguonimi, kas gali sukelti pieno rūgšties acidozės pavojų (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu yra kepenų sutrikimų;
- jei per daug geriate alkoholio, nesvarbu ar kiekvieną dieną ar tik laikas nuo laiko (žr. poskyrį „Synjardy vartojimas su alkoholiu“).

### Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir gydymo juo metu:

- apie tai, kaip galite išvengti skysčių netekimo;
- jei sergate 1 tipo cukriniu diabetu – šio tipo cukrinis diabetas paprastai prasideda jauname amžiuje, kai organizmas visiškai negamina insulino;
- jeigu atsirado greitas svorio netekimas, pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, smarkus troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salstelėjęs (acetono) kvapas iškvėpiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas nedelsdami susisieki su gydytoju ar kreipkitės į arčiausią ligoninę. Šie simptomai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ – galimos diabeto komplikacijos dėl Jūsų šlapime ar kraujyje padidėjusio „ketoninių kūnų“ kiekio, nustatomo laboratoriniais tyrimais, – požymis. Diabetinės ketoacidozės atsiradimo rizika gali padidėti dėl ilgo nevalgymo, per gausaus alkoholio vartojimo, skysčių netekimo, staigaus insulino dozės sumažinimo ar dėl didesnio insulino poreikio ryšium su didesne operacija ar sunkia liga;
- jei esate 75 metų ar vyresnis, nes vaisto sukeltas šlapimo išskyrimo padidėjimas veikti skysčio pusiausvyrą Jūsų organizme ir didinti dehidracijos riziką. Galimi požymiai yra išvardyti 4 skyriaus „Galimas šalutinis poveikis“ poskyryje „Dehidracija“;
- jei esate 85 metų ar vyresnis, nes Jums negalima pradėti vartoti Synjardy;
- jeigu sergate sunkia infekcine inkstų ar šlapimo takų liga, susijusia su karščiavimu. Gydytojas gali paprašyti nutraukti Synjardy vartojimą, kol pasveiksite.

### **Pieno rūgšties acidozės rizika**

Synjardy gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidracijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Trumpam nustokite vartoti Synjardy, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidracija** (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Nustokite vartoti Synjardy ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų**, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozės yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Synjardy procedūros metu ir kurią laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Synjardy.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Synjardy metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

### **Pėdų priežiūra**

Kaip ir visiems diabetu sergantiems pacientams labai svarbu, kad reguliariai tikrintumėte pėdas ir laikytumėtės Jūsų sveikatos priežiūros specialisto nurodymų, kaip jas prižiūrėti.

### **Gliukozė šlapime**

Dėl šio vaisto veikimo pobūdžio, kol jį vartojate, bus teigiamas cukraus šlapime tyrimo rezultatas.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi jo poveikis šiems pacientams nebuvo tirtas.

### **Kiti vaistai ir Synjardy**

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Synjardy. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Synjardy.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Synjardy dozavimą. Ypač svarbu paminėti:

- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai), nes vartojant Synjardy gali padidėti per didelio skysčių netekimo pavojus. Tokiu atveju gydytojas gali paprašyti nutraukti Synjardy vartojimą. Galimi per didelio kiekio organizmo skysčių netekimo požymiai yra išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“;

- kitų cukraus kiekį kraujyje mažinančius vaistus, pvz., insulino ar sulfonilurėjos darinių. Gydytojas galbūt norės sumažinti šių kitų vaistų dozę, kad Jums per daug nesumažėtų cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- cimetidiną (vaistas, vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti);
- bronchų plečiamuosius vaistus (beta 2 receptorių agonistų), vartojamus astmai gydyti;
- kortikosteroidus (geriamus, leidžiamus ar įkvepiamus), kurie vartojami uždegimui, sergant tokiomis ligomis, kaip astma ir artritas, gydyti;
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celecoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai);
- vaistus, kurių sudėtyje yra alkoholio (žr. skyrių „Synjardy vartojimas su alkoholiu“);
- kontrastines medžiagas, kurių sudėtyje yra jodo (vaistai, vartojami atliekant rentgenologinius tyrimus, žr. 2 skyrių „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Synjardy su alkoholiu**

Vartodami Synjardy, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, nevartokite Synjardy. Nežinoma, ar šis vaistas sukelia kenksmingą poveikį vaisiui.

Nedideli kiekiai metformino išsiskiria į motinos pieną. Nežinoma, ar empagliflozinas išsiskiria į motinos pieną. Jeigu žindote, nevartokite Synjardy.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Synjardy gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Vartojant šį vaistą kartu su vaistais, kurie vadinami sulfonilurėjos dariniais, arba insulinu, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (atsirasti hipoglikemija) ir pasireikšti tokie simptomai, kaip drebulys, prakaitavimas, regos pokytis ir tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite jokių staklių ar mechanizmų, jei vartodami Synjardy jaučiate svaigulį.

## **3. Kaip vartoti Synjardy**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Synjardy dozė priklauso nuo Jūsų būklės ir nuo kitų Jūsų vartojamų vaistų nuo diabeto dozių. Jūsų gydytojas pritaikys reikiamą dozę ir pasakys tiksliai, kokio stiprumo šį vaistą vartoti.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė du kartus per parą. Paprastai Jūsų gydytojas pradės gydymą Synjardy paskirdamas tokio stiprumo tabletes, kuriose metformino dozė (850 mg ar 1 000 mg du kartus per parą) atitiks dabar jau Jūsų vartojamo metformino dozę ir kuriose bus mažiausia empagliflozino dozė (5 mg du kartus per parą). Jei Jūs jau vartojate abu vaistus atskirai, Jūsų gydytojas pradės gydymą tokiomis Synjardy tabletėmis, kuriose bus toks pat abiejų vaistų kiekis. Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę.

### **Kaip šį vaistą vartoti**

- Nurykite visą tabletę užgerdami vandeniu.
- Gerkite tabletes valgio metu, kad sumažėtų skrandžio sutrikimo galimybė.

- Gerkite tabletes du kartus per parą.

Gydytojas gali skirti Synjardy vartoti kartu su kitu vaistu nuo cukrinio diabeto. Nepamirškite visus vaistus vartoti taip, kaip nurodė gydytojas, kad gydymo rezultatai Jūsų sveikatai būtų geriausi. Gydytojui gali prireikti pritaikyti dozę, kad kontroliuotų gliukozės kiekį kraujyje. Dieta ir mankšta gali padėti organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Vartojant Synjardy, svarbu toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl dietos ir mankštos.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Synjardy dozę?**

Jei Synjardy tablečių išgėrėte daugiau negu turėtumėte, Jums gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė. Pieno rūgšties acidozės simptomai nebūdingi, pvz., labai didelis pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas su raumenų spazmais, bendra bloga savijauta ir didelis nuovargis bei kvėpavimo pasunkėjimas. Kiti simptomai yra sumažėjusi kūno temperatūra ir širdies plakimas. **Jeigu taip atsitiktų Jums, gali prireikti neatidėliotino gydymo lignoninėje, nes pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą. Nedelsdami nustokite vartoti šį vaistą ir tuoj pat susisieki su savo gydytoju ar vykite į artimiausią lignoninę (žr. 2 skyrių). Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.**

### **Pamiršus pavartoti Synjardy**

Jei praleidote dozę, išgerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite. Jei neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo laiko, pamirštą dozę praleiskite, o toliau vaistą vartokite įprasta tvarka. Negalima vartoti dvigubos šio vaisto dozės.

### **Nustojus vartoti Synjardy**

Nepasitarę su savo gydytoju, Synjardy vartojimo nenutraukite. Synjardy vartojimą nutraukus, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nedelsdami susisieki su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią lignoninę, jeigu Jums pasireiškė koks nors iš toliau nurodyto šalutinio poveikio:**

### **Pieno rūgšties acidozė, kuri pasireiškia labai retai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

Synjardy gali sukelti labai retą, tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Synjardy ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią lignoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.

### **Diabetinė ketoacidozė, stebėta retai (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1 000 žmonių)**

Toliau nurodyti diabetinės ketoacidozės požymiai (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“):

- padidėjęs „ketoninių kūnų“ kiekis Jūsų šlapime ar kraujyje,
- greitas svorio kritimas,
- pykinimas ar vėmimas,
- pilvo skausmas,
- didelis troškulys,
- greitas ir gilus kvėpavimas,
- sumišimas,
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis,
- salstelėjęs (acetono) kvapas iškvėpiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas.



Tai gali pasireikšti nežiūrint į tai, koks gliukozės kiekis yra kraujyje. Jūsų gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą Synjardy.

**Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją, jei Jums pasireiškė toliau išvardytas šalutinis poveikis.**

**Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija), pasitaikantis labai dažnai (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)**

Jeigu Synjardy vartojama kartu su kitu vaistu, kuris gali sumažinti cukraus kiekį kraujyje, pvz., su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, rizika sumažėti cukraus kiekiui kraujyje yra didesnė. Mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai gali būti:

- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas ar sumišimas, dažnas širdies plakimas,
- labai didelis alkis, galvos skausmas.

Jūsų gydytojas Jums pasakys, kaip gydyti mažą cukraus kiekį kraujyje ir ką daryti, jeigu pasireiškė pirmiau minėti požymiai. Jeigu Jums pasireiškė mažo cukraus kiekio kraujyje simptomai, suvalgykite gliukozės tablečių, daug cukraus turinį užkandį ar išgerkite vaisių sulčių. Jei yra galimybė, išmatuokite cukraus kiekį kraujyje ir pailsėkite.

**Šlapimo takų infekcinė liga, pasitaikanti dažnai (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių)**

Šlapimo takų infekcinės ligos požymiai:

- deginimo pojūtis šlapinantis,
- drumstas šlapimas,
- mažojo dubens ar juosmens srities skausmas (esant inkstų infekcijai).

Varymą šlapintis ar dažnesnį šlapinimąsi gali sąlygoti Synjardy veikimo būdas, tačiau šie simptomai gali būti ir šlapimo takų infekcinės ligos požymis. Jei pastebite, kad šie simptomai sunkėja, taip pat turite kreiptis į gydytoją.

**Dehidracija, pasitaikanti nedažnai (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių)**

Dehidracijos požymiai yra nespecifiniai, tačiau gali būti:

- neįprastas troškulys,
- apsvaigimas arba svaigulys atsistoiant,
- apalpimas arba sąmonės netekimas.

**Kitoks šalutinis poveikis vartojant Synjardy**

Labai dažnas:

- pykinimas, vėmimas,
- viduriavimas ar skrandžio skausmas,
- apetito praradimas.

Dažnas:

- lyties organų infekcinė liga, sukelta mieliagrybių (pienligė),
- padidėjęs šlapimo kiekis šlapinantis negu paprastai ar padažnėjęs šlapinimasis,
- niežulys,
- skonio pokyčiai,
- troškulys,
- kraujo tyrimai gali rodyti kraujo riebalų (cholesterolio) kiekio pokyčius.

Nedažnas:

- apsunkintas ar skausmingas šlapinimasis,
- kraujo tyrimai gali rodyti inkstų funkcijos pakitimą (kreatinino ar šlapalo kiekis),
- kraujo tyrimai gali rodyti padidėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (hematokritą).

Labai retas:

- vitamino B<sub>12</sub> kiekio kraujyje sumažėjimas,
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys, kepenų uždegimas (hepatitas),

- odos paraudimas (eritema) arba niežtintis išbėrimas (dilgėlinė).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Synjardy**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista arba yra bandymo ją atidaryti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Synjardy sudėtis**

Veikliosios medžiagos yra empagliflozinas ir metforminas.

Kiekvienoje Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

Kiekvienoje Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

Kiekvienoje Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

Kiekvienoje Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

Pagalbinės medžiagos:

- Tabletės šerdis: kukurūzų krakmolos, kopovidonas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.
- Tabletės plėvelė: hipromeliozė, makrogolis 400, titano dioksidas (E 171), talkas.  
Synjardy 5 mg/850 mg ir Synjardy 5 mg/1 000 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg ir Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tablečių sudėtyje taip pat yra juodojo geležies oksido (E172) ir raudonojo geležies oksido (E172).

### **Synjardy išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės yra gelsvai baltos, ovalios, abipusiai išgaubtos.

Vienoje jų pusėje yra įspausas užrašas „S5“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „850“.

Tabletės yra 19,2 mm ilgio ir 9,4 mm pločio.

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės yra rusvai geltonos, ovalios, abipusiai išgaubtos.

Vienoje jų pusėje yra įspausas užrašas „S5“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „1000“.

Tabletės yra 21,1 mm ilgio ir 9,7 mm pločio.

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvai baltos, ovalios, abipusiai išgaubtos.

Vienoje jų pusėje yra įspausas užrašas „S12“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „850“.

Tabletės yra 19,2 mm ilgio ir 9,4 mm pločio.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai rusvai violetinės, ovalios, abipusiai išgaubtos. Vienoje jų pusėje yra įspausas užrašas „S12“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „1000“. Tabletės yra 21,1 mm ilgio ir 9,7 mm pločio.

Tabletės tiekiamos PVC / PVDC / aliuminio perforuotomis dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis. Pakuotės dydžiai: kartono dėžutė, kurioje yra 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 120 (2 pakuotės po 60 x 1), 180 (2 pakuotės po 90 x 1) arba 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473 922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**IV priedas**  
**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Natrio gliukozės 2 nešiklio (angl. *Sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitoriai kartu su dieta ir mankšta skiriami pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu; jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto.

2016 m. kovo mėn. kanagliflozino registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešė apie maždaug 2 kartus didesnę (palyginti su placebo grupe) apatinių galūnių amputacijos atvejų skaičių kanagliflozinu gydytų tiriamųjų grupėje, atliekant dar neužbaigtą registruotojo finansuojamą širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) reiškinį tyrimą CANVAS. Be to, atlikus šiuo metu tebevykdomo inkstų veiklos sutrikimų tyrimo CANVAS-R, kuriame dalyvaujantys pacientai panašūs į dalyvaujančius tyrime CANVAS, duomenų analizę, nustatyta amputacijos atvejų skaičiaus pokyčių.

Atsižvelgdamas į EMA gautą informaciją, nepriklausomas tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenų stebėjimo komitetas (IDMC), kuris turi galimybę susipažinti su visais išskoduotais su ŠKS susijusiais gydymo rezultatais ir saugumo duomenimis, rekomendavo tęsti tyrimą, taip pat imtis veiksmų šiai galimai rizikai sumažinti ir tinkamai informuoti dalyvius apie šią riziką.

2016 m. balandžio 15 d. Europos Komisija (EK) inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą; Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) buvo paprašyta įvertinti duomenų apie amputacijos atvejus poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, naudos ir rizikos santykiui, taip pat įvertinti, ar tai yra su visa šių vaistų klase susijusi problema, ir iki 2017 m. kovo 31 d. pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų keisti atitinkamų registracijos pažymėjimų sąlygų, juos panaikinti, sustabdyti jų galiojimo, ar juos reikėtų palikti galioti, ir ar nėra būtinybės taikyti laikinąsias priemones, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą.

2016 m. gegužės 2 d. buvo išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo siekta sveikatos priežiūros specialistus informuoti apie tai, kad atliekant kanagliflozino klinikinį tyrimą, buvo nustatytas du kartus didesnis apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacijos atvejų skaičius; be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad reikia informuoti pacientus apie nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Šiame pranešime sveikatos priežiūros specialistų taip pat buvo prašoma apsvarstyti galimybę nutraukti pacientų, kuriems prasidėję reiškiniai, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, gydymą šiuo vaistu.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog negalima atmesti galimybės, kad tai yra visiems šios klasės vaistams būdingas poveikis, kadangi visų SGLT2 inhibitorių veikimo principas toks pats, o galimas veikimo mechanizmas, dėl kurio padidėja amputacijos rizika, nežinomas, ir esminės priežasties, kurią būtų galima susieti tik su tais vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, šiuo metu neįmanoma nustatyti. Dėl šios priežasties 2016 m. liepos 6 d. EK rekomendavo išplėsti šią procedūrą, į ją įtraukiant visus įregistruotus SGLT2 inhibitorių klasės preparatus.

### PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Apsvarstęs visus turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad gausėjantys tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina padidėjusią amputacijos riziką vartojant kanaglifloziną; mažai tikėtina, kad nustatytą amputacijos rizikos kanagliflozino ir placebo grupėse skirtumą lėmė atsitiktinumas. PRAC taip pat nusprendė, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant tuos duomenis buvo tam tikrų apribojimų.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais. Visų šios klasės vaistų veikimo būdas toks pat, o patvirtinto veikimo mechanizmo, kuris būtų būdingas tik kanagliflozinui, nėra. Todėl veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad lig šiol padidėjusi amputacijos rizika išryškėjo tik atliekant kanagliflozino tyrimus, bet šiuo metu vis dar atliekamas vienas didelis dapagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (DECLARE), o atlikus didelį empagliflozino poveikio širdies ir

kraujagyslių sistemai (EMPA-REG) tyrimą, sistemingų amputacijos atvejų nenustatyta. Taigi, šiuo metu neįmanoma nustatyti, ar padidėjusi amputacijos rizika yra visų šios klasės vaistų keliami rizika, ar ne.

Todėl, apsvaustęs visus pateiktus duomenis, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad pirmiau išvardytų preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet nusprendė, kad reikia keisti visų įregistruotų SGLT2 inhibitorių preparato informacinius dokumentus, juos papildant informacija apie apatinių galutinių amputacijos riziką, o į rizikos valdymo planą reikia įtraukti papildomą farmakologinio budrumo veiklą. Tyrimus CANVAS ir CANVAS-R numatoma užbaigti 2017 m., o tyrimus CREDENCE ir DECLARE – 2020 m. Galutinė šių tyrimų analizė, išskodavus jų duomenis, suteiks išsamesnės informacijos apie SGLT2 inhibitorių naudos ir rizikos santykį, ypač apatinių galūnių amputacijos riziką.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvaustė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl A priede išvardytų preparatų;
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su apatinių galūnių amputacijos rizika pacientams, kurie nuo 2 tipo cukrinio diabeto gydomi natrio gliukozės 2 nešiklio (SGLT2) inhibitoriais;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog turimi tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina, kad gydymas kanagliflozinu gali turėti įtakos apatinių galūnių, daugiausia kojos piršto, amputacijos rizikos padidėjimui;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant duomenis apie šiuos reiškinius buvo tam tikrų apribojimų;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad tai gali būti visų šios klasės vaistų keliami rizika;
- kadangi nepavyko nustatyti jokių konkrečių rizikos veiksnių, išskyrus bendro pobūdžio amputacijos rizikos veiksnius, kurie gali paskatinti tokių reiškinių vystymąsi, PRAC rekomendavo informuoti pacientus apie nuolatinę prevencinę pėdų priežiūrą ir patarti jiems nuolat vartoti pakankamai skysčių siekiant išvengti amputacijos;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad į visų A priede nurodytų preparatų informacinius dokumentus reikėtų įtraukti informaciją apie apatinių galūnių amputacijos riziką kartu su išpėjimu, kuriuo būtų atkreiptas sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų dėmesys į nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Išpėjimas dėl kanagliflozino taip pat apima informaciją apie tai, kad išsivysčius reiškiniams, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, galima apsvaustyti galimybę nutraukti gydymą šiuo vaistu. Į kanagliflozino preparato informacinius dokumentus apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacija taip pat įtraukta kaip nepageidaujama reakcija į vaistą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad reikėtų surinkti papildomos informacijos apie amputacijos atvejus naudojant atitinkamas klinikinių tyrimų pranešimo apie individualius atvejus formas (CRF), tolesnio stebėjimo po pateikimo rinkai klausimynus, naudojant bendrus MedDRA



terminų, kuriuos rekomenduojama vartoti pranešant apie reiškinius, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, sąrašus, taip pat atlikti atitinkamas didelių tyrimų, įskaitant poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimus, duomenų metaanalizes. Reikėtų atitinkamai atnaujinti visus rizikos valdymo planus – dėl jų ne vėliau kaip per mėnesį nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo reikia pateikti paraišką dėl atitinkamos variacijos;

taigi, PRAC priėjo prie išvados, kad A priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, o į rizikos valdymo planą turi būti įtraukta informacija apie papildomą farmakologinio budrumo veiklą.

Todėl PRAC rekomendavo pripažinti, kad pirmiau minėtų A priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede, registracijos pažymėjimo sąlygų keitimas yra pagrįstas.

### **CHMP nuomonė**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

### **Bendroji išvada**

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, bet turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy registracijos pažymėjimų sąlygas.