

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenbalta, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "S5" un Boehringer Ingelheim logotipu vienā pusē un "850" otrā pusē (tabletes garums: 19,2 mm, tabletes platums: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Brūngandzeltena, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "S5" un Boehringer Ingelheim logotipu vienā pusē un "1000" otrā pusē (tabletes garums: 21,1 mm, tabletes platums: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Sārti balta, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "S12" un Boehringer Ingelheim logotipu vienā pusē un "850" otrā pusē (tabletes garums: 19,2 mm, tabletes platums: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tumši brūnganviolela, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "S12" un Boehringer Ingelheim logotipu vienā pusē un "1000" otrā pusē (tabletes garums: 21,1 mm, tabletes platums: 9,7 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Synjardy ir paredzēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem papildus diētai un fiziskajai aktivitātei:

- pacientiem, kuriem metformīns nenodrošina pietiekamu kontroli viens pats;
- kombinācijā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai pacientiem, kuriem metformīns un šīs zāles nenodrošina pietiekamu kontroli;
- pacientiem, kuri jau saņem empagliflozīna un metformīna kombinēto terapiju, šīs zāles lietojot atsevišķu tablešu veidā.

Pētījumu rezultātus par kombinācijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, kā arī pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFĀ ≥ 90 ml/min)

Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā. Deva ir jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta pašreizējo režīmu, efektivitāti un panesību, lietojot ieteicamo empagliflozīna dienas devu (10 mg vai 25 mg), taču vienlaikus nepārsniedzot metformīna maksimālo ieteicamo dienas devu.

Pacientiem, kuriem netiek nodrošināta pietiekama kontrole, lietojot metformīnu (atsevišķi vai kombinācijā ar citām cukura diabēta ārstēšanai paredzētām zālēm)

Pacientiem, kuriem netiek nodrošināta pietiekama kontrole, lietojot metformīnu atsevišķi vai kombinācijā ar citām cukura diabēta ārstēšanai paredzētām zālēm, ieteicamai sākotnējai Synjardy devai jānodrošina 5 mg empagliflozīna divas reizes dienā (dienas deva — 10 mg) un līdz šim lietotai devai līdzīgu metformīna devu. Pacientiem, kuri panes empagliflozīna kopējo dienas devu 10 mg, bet kuriem ir nepieciešama stingrāka glikēmijas kontrole, kopējo empagliflozīna dienas devu var palielināt līdz 25 mg.

Lietojojot Synjardy kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un/vai insulīnu, var būt jāsamazina sulfonilurīnvielas atvasinājuma un/vai insulīna deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš ir lietojuši empagliflozīnu un metformīnu atsevišķu tablešu veidā

Pacientiem, kuri uzsāk lietot Synjardy pēc empagliflozīna (kopējā dienas deva — 10 mg vai 25 mg) un metformīna lietošanas atsevišķu tablešu veidā, ir jāsaņem tāda pati empagliflozīna un metformīna dienas deva vai tuvākā terapeitiski piemērotā metformīna deva.

Lai nodrošinātu dažādas metformīna devas, pieejamie Synjardy stiprumi ir 5 mg empagliflozīna plus 850 mg metformīna hidrohlorīda, 5 mg empagliflozīna plus 1000 mg metformīna hidrohlorīda, 12,5 mg empagliflozīna plus 850 mg metformīna hidrohlorīda un 12,5 mg empagliflozīna plus 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta. GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Synjardy, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, fiksētu devu kombinācijas vietā.

1.tabula: devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

GFĀ ml/min	Metformīns	Empagliflozīns
60–89	Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Maksimālā dienas deva ir 25 mg.
45–59	Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Empagliflozīna lietošanu uzsākt nedrīkst. Devu ir jāpielāgo vai jāuztur, nepārsniedzot 10 mg dienā.
30–44	Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Empagliflozīns nav ieteicams.
<30	Metformīns ir kontrindicēts	Empagliflozīns nav ieteicams.

Aknu darbības traucējumi

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Darbības mehānisma dēļ pavājināta nieru darbība samazina empagliflozīna glikēmisko efektivitāti. Tā kā metformīns tiek izvadīts caur nierēm un gados vecākiem pacientiem ir lielāka pavājinātas nieru darbības iespējamība, Synjardy šiem pacientiem ir jālieto piesardzīgi. Ir jākontrolē nieru darbība, lai novērstu ar metformīnu saistītu laktacidozi (jo īpaši gados vecākiem pacientiem) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir jāņem vērā palielināts dehidratācijas risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ierobežotās terapeitiskās pieredzes dēļ par empagliflozīna lietošanu 85 gadus veciem un vecākiem pacientiem uzsākt terapiju šajā populācijā nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Synjardy drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Synjardy ir jālieto divas reizes dienā ēšanas laikā, lai mazinātu nevēlamas metformīna lietošanas izraisītas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības. Visiem pacientiem ir jāturpina sava diēta, atbilstoši sadalot ogļhidrātu uzņemšanu dienas laikā. Pacientiem ar lieko ķermeņa masu ir jāturpina ievērot mazkaloriju diēta.

Ja ir izlaista deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Tomēr vienā reizē nedrīkst lietot dubultu devu. Tādā gadījumā aizmirstā deva ir jāizlaiž.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Jebkurš akūtas metabolās acidozes veids (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze)
- Diabētiskā pre-koma.
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Akūti stāvokļi, kuri var ietekmēt nieru darbību (piemēram, dehidratācija, smaga infekcija, šoks).
- Slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju (jo īpaši akūta slimība vai hroniskas slimības paasinājums), piemēram: dekompensēta sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, nesēn pārciests miokarda infarkts, šoks.
- Aknu darbības traucējumi, akūta, alkohola izraisīta intoksikācija, alkoholisms (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji norādījumi

Synjardy nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

Diabētiskā ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par retiemi diabētiskās ketoacidozes (DKA) gadījumiem, tai skaitā dzīvību apdraudošiem gadījumiem ar SGLT2 inhibitoriem, tostarp empagliflozīnu, ārstētiem pacientiem. Vairākos gadījumos šīs veselības problēmas izpausmes bija atipiskas - tikai mēreni paaugstināta glikozes koncentrācija asinīs (zem 14 mmol/l (250 mg/dl)). Nav zināms, vai, lietojot lielākas empagliflozīna devas, ir lielāks DKA rašanās risks.

Diabētiskās ketoacidozes iespējamība ir jāapsver tādu nespecifisku simptomu gadījumā kā slikta dūša, vemšana, anoreksija, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, apgrūtināta elpošana, dezorientācija, netipisks nogurums vai miegainība. Konstatējot šos simptomus, ketoacidozes noteikšanas izmeklējumi pacientiem ir jāveic nekavējoties, neatkarīgi no glikozes koncentrācijas asinīs rādītājiem.

Pacientiem ar iespējamu vai diagnosticētu DKA, ārstēšana ar empagliflozīnu ir nekavējoties jāpārtrauc.

Ārstēšana ir jāpārtrauc pacientiem, kuri ir ievietoti slimnīcā saistībā ar nopietnu ķirurģisku procedūru veikšanu vai akūtas, nopietnas slimības dēļ. Abos gadījumos ārstēšanu ar empagliflozīnu drīkst atsākt pēc tam, kad pacienta stāvoklis ir stabilizējies.

Pirms empagliflozīna lietošanas uzsākšanas ir jāapsver faktori pacienta anamnēzē, kuru dēļ pacientam varētu būt predispozīcija uz ketoacidozi.

Lielāka DKA iespējamība ir pacientiem ar mazu bēta šūnu funkcijas rezervi (piem., pacienti ar 2. tipa cukura diabētu ar zemu C-peptīdu rādītāju vai latentu autoimūnu diabētu pieaugušajiem (LADA), vai pacienti ar pankreatītu anamnēzē), pacienti ar veselības traucējumiem, kas izraisa ierobežotu pārtikas uzņemšanu vai smagu dehidratāciju, pacienti, kuriem ir samazinātas insulīna devas, un pacienti, kuriem akūtas slimības, ķirurģisku manipulāciju vai alkoholatkarības dēļ ir nepieciešams lielāks insulīna daudzums. Lietojot SGLT2 inhibitorus šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Atsākt ārstēšanu ar SGLT2 inhibitoriem pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšanas ar SGLT-2 inhibitoru laikā ir konstatēta DKA, nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad tiek konstatēts un novērsts cits nepārprotami provocējošs faktors.

Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu empagliflozīna lietošanas drošums un efektivitāte nav pārbaudīta, un empagliflozīnu nedrīkst lietot pacientu ar 1. tipa cukura diabētu ārstēšanai. Ierobežoti klīnisko pētījumu dati liecina, ka DKA bieži rodas, kad pacientu ar 1. tipa cukura diabētu ārstēšanai tiek lietoti SGLT2 inhibitori.

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metabola komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības pasliktināšanās vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un NSPL). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts

cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Jodu saturošas kontrastvielas ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Synjardy lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sirds darbība

Pacientiem ar sirds mazspēju ir lielāks hipoksijas un nieru mazspējas risks. Pacientiem ar stabilu, hronisku sirds mazspēju Synjardy drīkst lietot, ja regulāri tiek kontrolēta sirds un nieru darbība. Pacientiem ar akūtu un nestablu sirds mazspēju Synjardy lietošana ir kontraindicēta sastāvā esošā metformīna dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu bojājumi

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu bojājumiem empagliflozīna lietošanas laikā. Cēloniskā saistība starp empagliflozīna lietošanu un aknu bojājumiem nav pierādīta.

Kirurģiskās operācijas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

Dehidratācijas risks

Ņemot vērā SGLT2 inhibitoru darbības mehānismu, terapijas izraisīto glikozūriju pavadošā osmotiskā diurēze var izraisīt nelielu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Št iemesla dēļ piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem empagliflozīna izraisīta asinsspiediena pazemināšanās var radīt risku (piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāro slimību, antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem ar hipotensiju anamnēzē vai 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem).

Gadījumos, kad ir iespējama organisma dehidratācija (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimība), pacientiem, kuri lieto Synjardy, ieteicams pastāvīgi rūpīgi kontrolēt dehidratācijas pakāpi (piemēram, fizikālie izmeklējumi, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskās analīzes, tostarp hematokrīta līmeņa noteikšana), kā arī elektrolītu līdzsvaru organismā. Ir jāapsver ārstēšanas ar Synjardy pārtraukšana līdz brīdim, kad tiek novērsta dehidratācija.

Urīnceļu infekcijas

Apvienotajos, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos, kuru ilgums bija no 18 līdz 24 nedēļām, gadījumu kopējais biežums, kad par urīnceļu infekciju ir ziņots kā par nevēlamu blakusparādību, bija lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar 10 mg empagliflozīna un metformīnu fonā, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo vai 25 mg empagliflozīna un metformīnu fonā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu, salīdzinot ar placebo, līdzīgi

bieži tika konstatētas komplikētas urīnceļu infekcijas (tai skaitā nopietnas urīnceļu infekcijas, pielonefrīts vai urosepse). Tomēr ir jāapsver terapijas pārtraukšana uz laiku pacientiem ar komplikētām urīnceļu infekcijām.

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Pašlaik notiekošos, ilglaicīgos klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru ir novērots lielāks apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirkstu) amputācijas gadījumu skaits. Nav zināms, vai tas ir zāļu klases efekts. Visiem pacientiem ar cukura diabētu ir svarīgi sniegt padomu par ikdienas profilaktiskās pēdu aprūpes nozīmi.

Hematokrīta paaugstināšanās

Empagliflozīna terapijas laikā novēroja hematokrīta paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Empagliflozīna ietekme uz glikozes izvadi ar urīnu ir saistīta ar osmotisko diurēzi, kas var ietekmēt hidratāciju. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir palielināts dehidratācijas risks. Tāpēc šiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš šķidruma uzņemšanai, ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas var radīt dehidratāciju (piem., diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori). Pieredze 85 gadus vecu un vecāku pacientu ārstēšanā ir ierobežota. Terapijas uzsākšana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Pieredze Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) I-II funkcionālajā klasē ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes, lietojot empagliflozīnu NYHA III-IV funkcionālajā klasē. *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā 10,1% pacientu ziņoja par sirds mazspēju, uzsākot pētījumu. Kardiovaskulāras nāves gadījumu skaita samazināšanās šiem pacientiem atbilda vispārējās pētījuma populācijas rādītājam.

Urīna laboratoriskie izmeklējumi

Pacientiem, kuri lieto Synjardy, šo zāļu darbības mehānisma dēļ būs pozitīvs rezultāts, nosakot glikozi urīnā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vairāku empagliflozīna un metformīna devu vienlaicīga lietošana veseliem cilvēkiem neizraisa nozīmīgas empagliflozīna vai metformīna farmakokinētikas izmaiņas.

Mijiedarbības pētījumi ar Synjardy nav veikti. Turpmākajā tekstā ir atspoguļota par katru atsevišķo aktīvo vielu pieejamā informācija.

Empagliflozīns

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Tā kā Synjardy sastāvā ir empagliflozīns, tās var pastiprināt tiazīdu un cilpas diurētisko līdzekļu urīndzenošo iedarbību un var palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un insulīna sekretogēni

Insulīns un insulīna sekretogēni (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi) var palielināt hipoglikēmijas risku. Tāpēc, lietojot kombinācijā ar empagliflozīnu, var būt jāsamazina insulīna vai insulīna sekretogēna deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz empagliflozīnu

In vitro dati liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5''-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 un UGT2B7 veikta glikuronidācija. Empagliflozīns ir cilvēka saistīšanās transportvielu OAT3, OATP1B1, un OATP1B3, bet ne OAT1 un

OCT2, substrāts. Empagliflozīns ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein-BCRP*) substrāts.

Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar probenecīdu (UGT enzīmu un OAT3 inhibitors), empagliflozīna koncentrācija plazmā (C_{max}) palielinājās par 26 %, bet laukums zem koncentrācijas-laika līknes (*area under the concentration-time curve, AUC*) palielinājās par 53 %. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

UGT indukcijas ietekme uz empagliflozīnu nav pētīta. Ir jāizvairās no vienlaicīgas UGT enzīmu stimulatoru lietošanas, jo pastāv efektivitātes samazināšanās risks.

Pētījumā par mijiedarbību ar gemfibrozilu (OAT3 un OATP1B1/1B3 transportvielu inhibitors *in vitro*) tika konstatēts, ka pēc vienlaicīgas lietošanas empagliflozīna C_{max} palielinājās par 15 %, bet AUC palielinājās par 59 %. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Lietojot vienlaikus ar rifampicīnu, OATP1B1/1B3 transportvielu inhibīcija izraisīja empagliflozīna C_{max} palielināšanos par 75 % un AUC palielināšanos par 35 %. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Lietojot vai nelietojot vienlaicīgi ar verapamilu (P-gp inhibitors), empagliflozīna iedarbība bija līdzīga, un tas liecina, ka P-gp nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīnu.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, varfarīna, verapamila, ramiprila, simvastatīna, torasemīda un hidrohlortiazīda vienlaicīga lietošana neietekmē empagliflozīna farmakokinētiku.

Empagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Pētījumi *in vitro* liecina, ka empagliflozīns neizraisa CYP450 izoformu inhibīciju, inaktivāciju vai indukciju. Empagliflozīns neizraisa UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 vai UGT2B7 inhibīciju. Tādējādi galveno CYP450 un UGT izoformu mijiedarbība ar empagliflozīnu un vienlaicīgi lietotiem šo enzīmu substrātiem tiek uzskatīta par maz iespējamu.

Empagliflozīns terapeitiskās devās neizraisa P-gp inhibīciju. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, tiek uzskatīts, ka ir maz iespējams, ka empagliflozīns varētu mijiedarboties ar zālēm, kuras ir P-gp substrāti. Lietojot empagliflozīnu vienlaicīgi ar digoksīnu (P-gp substrātu), digoksīna AUC palielinājās par 6 %, bet C_{max} palielinājās par 14 %. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Empagliflozīns klīniski nozīmīgās koncentrācijās plazmā *in vitro* neinhibē cilvēka saistīšanās transportvielas (piemēram, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3), un, kā tādas, mijiedarbības ar šiem saistīšanās transportvielu substrātiem tiek uzskatītas par maz iespējamām.

Mijiedarbības pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem liecina, ka empagliflozīnam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz metformīna, glimepirīda, pioglitazona, sitagliptīna, linagliptīna, simvastatīna, varfarīna, ramiprila, digoksīna, diurētisko līdzekļu un perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

Metformīns

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

Katjonu zāles

Tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm izvadītās katjoniskās vielas (piemēram, cimetidīns) var mijiedarboties ar metformīnu, savstarpēji konkurējot renālā tubulārā transporta sistēmā.

Jodu saturošas kontrastvielas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Glikokortikoidiem (lietotiem sistēmiski un lokāli), bēta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem ir raksturīga hiperglikēmiska iedarbība. Jāinformē pacients un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs; īpaši, sākot ārstēšanu ar šādām zālēm. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pārtraucot to lietošanu, jāpielāgo antihiperglikēmisko zāļu deva.

Insulīns un insulīna sekretogēni

Insulīns un insulīna sekretogēni (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi) var palielināt hipoglikēmijas risku. Tāpēc, lietojot kombinācijā ar metformīnu, var būt jāsamazina insulīna vai insulīna sekretogēna deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par šo zāļu vai empagliflozīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka empagliflozīns šķērso placentu grūtniecības beigās ļoti ierobežotā apmērā, bet neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz agrīno embrionālo attīstību. Tomēr ar dzīvniekiem veikti pētījumi pierāda nevēlamu ietekmi uz pēcnācēju postnatālo attīstību. Ierobežotā daudzumā pieejami dati liecina, ka metformīna lietošana grūtniecības laikā nepalielina iedzimtu anomāliju iespējamību. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot empagliflozīna un metformīna kombinēto terapiju vai metformīnu monoterapijā, pierāda reproduktīvo toksicitāti tikai lielāku metformīna devu gadījumā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja pacients plāno grūtniecību, kā arī grūtniecības laikā cukura diabēta ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama, un glikozes koncentrācijas uzturēšanai maksimāli tuvu normai ir jālieto insulīns, lai mazinātu patoloģiskas glikozes koncentrācijas asinīs izraisītu augļa anomāliju risku.

Barošana ar krūti

Metformīns izdalās cilvēka pienā. Nav novērota ietekme uz ārstēto sievietu jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti. Dati par empagliflozīna izdalīšanos cilvēka pienā nav pieejami. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina par empagliflozīna un metformīna izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Šīs zāles nav ieteicamas barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi par šo zāļu vai empagliflozīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem, kuros lietoja empagliflozīnu un metformīnu, neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Synjardy maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā (jo sevišķi, ja Synjardy lieto kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un/vai insulīnu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos, kuros tika vērtēts empagliflozīna drošums, to lietojot papildus metformīnam, piedalījās kopumā 12 245 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, no kuriem 8199 pacienti tika ārstēti ar empagliflozīnu papildus metformīnam atsevišķi vai papildus sulfonilurīnvielas atvasinājumam, pioglitazonam vai insulīnam.

Ar placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos, kuros zāļu lietošanas ilgums bija 18 līdz 24 nedēļas, piedalījās 3456 pacienti, no kuriem 1271 tika ārstēts ar 10 mg empagliflozīna papildus metformīnam un 1259 tika ārstēti ar 25 mg empagliflozīna papildus metformīnam. Klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās blakusparādības bija hipoglikēmija kombinācijā ar insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, urīnceļu infekcijas, dzimumorgānu infekcijas un pastiprināta urinācija (skatīt blakusparādību selektīvo aprakstu). Salīdzinot ar atsevišķo komponentu lietošanas izraisītajām blakusparādībām, klīniskajos pētījumos, kuros empagliflozīns tika lietots papildus metformīnam, nekādas papildu blakusparādības netika konstatētas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši absolūtajam sastopamības biežumam. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula: ar placebo kontrolētos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas ^{1,2} Urīnceļu infekcija ^{1,2}			
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija (lietojot ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu) ¹	Slāpes ²		Diabētiskā ketoacidoze ^{a,b}	Laktacidoze ³ B12 vitamīna deficīts ^{3,4}
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Garšas traucējumi ³			
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			<i>Dehidratācija</i> ^{1,2}		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^{3,5}				
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>					Patoloģiski aknu darbības izmeklējumu rezultāti ³ Hepatīts ³
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Nieze (ģeneralizēta) ^{2,3}			Eritēma ³ Nātrene ³
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Pastiprināta urinācija ^{1,2}	Dizūrija ²		
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts lipīdu līmenis serumā ^{2,c}	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs/ samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums ¹ Hematokrīta paaugstināšanās ^{2,d}		

¹ Papildu informāciju skatīt tālāk esošajos apakšpunktos.

² Nevēlamās blakusparādības, kuras ir konstatētas, lietojot empagliflozīnu monoterapijā.

³ Nevēlamās blakusparādības, kuras ir konstatētas, lietojot metformīnu monoterapijā.

⁴ Ir konstatēts, ka ilgstošas ārstēšanas ar metformīnu rezultātā pasliktinās B12 vitamīna uzsūkšanās, kas ļoti reti var izraisīt klīniski nozīmīgu B12 vitamīna deficītu (piem., megaloplastisku anēmiju).

⁵ Kuņģa-zarnu trakta simptomi (piem., slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums) visbiežāk rodas terapijas sākumā un lielākajā daļā gadījumu pāriet paši no sevis.

^aNo pieredzes, kas iegūta pēcreģistrācijas periodā.

^b Skatīt 4.4. apakšpunktu.

^c Vidējais procentuālais pieaugums, salīdzinot ar sākuma stāvokli, attiecīgi 10 mg un 25 mg empagliflozīna grupā salīdzinājumā ar placebo bija šāds: kopējais holesterīns 5,0% un 5,2% salīdzinājumā ar 3,7%, ABL holesterīns 4,6% un 2,7% salīdzinājumā ar -0,5%, ZBL holesterīns 9,1% un 8,7% salīdzinājumā ar 7,8%, triglicerīdi 5,4% un 10,8% salīdzinājumā ar 12,1%.

^d Vidējās hematokrīta rādītāja izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija 3,6% un 4,0% attiecīgi 10 mg empagliflozīna grupā un 25 mg empagliflozīna grupā salīdzinājumā ar 0% placebo grupā. *EMPA-REG Outcome* pētījumā hematokrīta rādītāji normalizējās līdz sākotnējiem rādītājiem pēc 30 dienu novērošanas perioda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija

Attiecīgajos pētījumos hipoglikēmijas biežums bija atkarīgs no fona terapijas, un pacientiem, kuri lietoja empagliflozīnu un placebo papildus metformīnam, papildus linagliptīnam un metformīnam, kā arī, lietojot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu medikamentozi iepriekš neārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu un metformīnu atsevišķu komponentu veidā), un, lietojot papildus standarta aprūpes terapijai, tās sastopamība bija līdzīga. Lielāks biežums tika konstatēts, lietojot empagliflozīnu papildus metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam (10 mg empagliflozīna: 16,1 %, 25 mg empagliflozīna: 11,5 %, placebo: 8,4 %), kā arī papildus metformīnam un insulīnam (10 mg empagliflozīna: 31,3 %, 25 mg empagliflozīna: 36,2 %, placebo 34,7 %).

Izteikta hipoglikēmija (notikumi, kad ir nepieciešama palīdzība)

Smagas hipoglikēmijas vispārējā sastopamība pacientiem bija zema (< 1 %) un līdzīga kā gadījumos, kad empagliflozīns un placebo tika lietots papildus metformīnam, kā arī, lietojot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu medikamentozi iepriekš neārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu un metformīnu atsevišķu komponentu veidā), un, lietojot papildus standarta aprūpes terapijai. Smaga hipoglikēmija tika konstatēta 0,5 %, 0 % un 0,5 % pacientu, kuri attiecīgi tika ārstēti ar 10 mg empagliflozīna, 25 mg empagliflozīna un placebo papildus metformīnam un insulīnam. Smaga hipoglikēmija netika konstatēta nevienam pacientam, lietojot kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu un papildus linagliptīnam un metformīnam.

Urīnceļu infekcija

Gadījumu kopējais biežums, kad par urīnceļu infekciju ir ziņots kā par blakusparādību, bija lielāks ar metformīnu ārstētiem pacientiem, kuri saņēma 10 mg empagliflozīna (8,8 %), salīdzinot ar 25 mg empagliflozīna (6,6 %) un placebo (7,8 %). Līdzīgi kā placebo lietotājiem, par urīnceļu infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem ar hroniskām vai recidivējošām urīnceļu infekcijām anamnēzē. Urīnceļu infekciju smaguma pakāpe (t.i., viegla, vidēji smaga, smaga) bija līdzīga kā placebo lietotājiem. Par urīnceļu infekciju biežāk tika ziņots saistībā ar 10 mg empagliflozīna lietošanu sievietes dzimuma pacientēm (salīdzinājumā ar placebo), taču netika ziņots saistībā ar 25 mg empagliflozīna lietošanu. Urīnceļu infekciju sastopamība vīriešu dzimuma pacientiem bija zema un līdzīga visās terapijas grupās.

Vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas

Salīdzinot ar placebo (1,3 %), ar metformīnu ārstētiem pacientiem, kuri saņēma 10 mg empagliflozīna (4,0 %) un 25 mg empagliflozīna (3,9 %), biežāk tika dokumentēta vagināla moniliāze, vulvovaginīts, balanīts un citas dzimumorgānu infekcijas, un, salīdzinot ar placebo, šīs blakusparādības empagliflozīna sievietes dzimuma pacientēm tika dokumentētas biežāk. Vīriešu dzimuma pacientiem atšķirība sastopamībā bija mazāk izteikta. Dzimumorgānu sistēmas infekcijas bija vieglas un vidēji smagas, un neviena no tām nebija smaga.

Pastiprināta urinācija

Kā jau bija paredzams, ņemot vērā darbības mehānismu, pastiprināta urinācija (tostarp polakiūrija, poliūrija un niktūrija) biežāk (salīdzinot ar placebo (1,4 %)) tika konstatēta ar metformīnu ārstētiem pacientiem, kuri saņēma 10 mg empagliflozīna (3,0 %) un 25 mg empagliflozīna (2,9 %) papildus metformīna terapijai. Pastiprināta urinācija bija viegla vai vidēji smaga. Dokumentētās niktūrijas biežums placebo un empagliflozīna lietotājiem bija līdzīgs (< 1 %).

Dehidratācija

Kopējā dehidratācijas sastopamība (tostarp pazemināts asinsspiediens (ambulatori), pazemināts sistoliskais asinsspiediens, dehidratācija, hipotensija, hipovolēmija, ortostatiska hipotensija un sinkope) ar metformīnu ārstētiem pacientiem, kuri saņēma empagliflozīnu, bija maza: 0,6 % pacientu, kuri lietoja 10 mg empagliflozīna, 0,3 % pacientu, kuri lietoja 25 mg empagliflozīna, un 0,1 % pacientu, kuri lietoja placebo. Empagliflozīna ietekme uz glikozes izvadi ar urīnu ir saistīta ar osmotisko diurēzi, kas var ietekmēt hidratāciju 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem. No pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, dehidratācija ir dokumentēta vienam pacientam, kurš tika ārstēts ar 25 mg empagliflozīna papildus metformīna terapijai.

Paaugstināts kreatinīna līmenis/samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums

Kopējais pacientu biežums ar paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs un pazeminātu glomerulāro filtrācijas ātrumu empagliflozīnam un placebo, lietojot papildus metformīnam, bija līdzīgs (kreatinīna līmenis asinīs paaugstinājās: empagliflozīns 10 mg 0,5%, empagliflozīns 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; glomerulārās filtrācijas ātrums samazinājās: empagliflozīns 10 mg 0,1%, empagliflozīns 25 mg 0%, placebo 0,2%).

Sākotnējā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās un sākotnējā aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma samazināšanās pacientiem, kuri ārstēti ar empagliflozīnu papildus metformīna terapijai, kopumā bija pārējo nepārtrauktas ārstēšanās gadījumā un atgriezeniskas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Empagliflozīns

Kontrolētos klīniskajos pētījumos lietojot vienreizējas empagliflozīna devas līdz 800 mg (atbilst devai, kura 32 reizes pārsniedz lielāko ieteikto dienas devu) veseliem brīvprātīgajiem un vairākas līdz 100 mg lielas empagliflozīna dienas devas (atbilst devai, kura 4 reizes pārsniedz lielāko ieteikto dienas devu) pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, netika konstatēta nekāda toksiska ietekme. Empagliflozīns pastiprināja glikozes izdalīšanos urīnā, kā rezultātā palielinājās urīna tilpums. Konstatētā urīna tilpuma palielināšanās nebija atkarīga no devas un nav klīniski nozīmīga. Nav pieredzes par 800 mg lielāku devu lietošanu cilvēkiem.

Metformīns

Hipoglikēmija nav konstatēta, lietojot metformīnu devās līdz 85 g, lai gan šādos gadījumos ir konstatēta laktacidoze. Pārdozēšana ar lielām metformīna devām vai vienlaicīgi pastāvoši papildu riski var izraisīt laktacidozi. Laktacidoze ir stāvoklis, kad ir nepieciešama neatliekama ārstēšana slimnīcā.

Terapija

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāuzsāk, ņemot vērā pacienta klīnisko stāvokli. Visefektīvākā laktāta un metformīna izvadišanas metode ir hemodialīze. Empagliflozīna izvade hemodialīzes ceļā nav pētīta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATK kods: A10BD20

Darbības mehānisms

Synjardy ir divu antihiperlikēmisko zāļu ar savstarpēji papildinošu darbības mehānismu kombinācija, kuru lieto, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: empagliflozīns (nātrija-glikozes kotransportvielas 2 (SGLT2) inhibitors) un metformīna hidrohlorīds (biguanīdu grupas zāles).

Empagliflozīns

Empagliflozīns ir atgriezenisks, ļoti spēcīgs (IC₅₀ 1,3 nmol) un selektīvi konkurējošs SGLT2 inhibitors. Empagliflozīns neinhibē citas glikozes transportā uz perifērajiem audiem svarīgās glikozes transportvielas un attiecībā pret SGLT2 ir 5000 reīzu selektīvāks nekā attiecībā pret SGLT1, kas ir galvenā par glikozes uzsūkšanos zarnās atbildīgā transportviela. *SGLT2* ekspresija ir spēcīga nierēs, savukārt citos audos tās nav vispār, vai arī tā ir izteikta ļoti vāji. Kā galvenā transportviela tā atbild par glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperlikēmiju tiek filtrēts un reabsorbēts lielāks daudzums glikozes.

Empagliflozīns uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, samazinot glikozes reabsorbciju nierēs. Glikozes daudzums, kas ar šī mehānisma palīdzību tiek izvadīts caur nierēm, ir atkarīgs no glikozes koncentrācijas asinīs un GFĀ. *SGLT2* inhibīcija pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hiperlikēmiju izraisa pastiprinātu glikozes izdalīšanos ar urīnu. Turklāt empagliflozīna terapijas uzsākšana palielina nātrija izdali, izraisot osmotisko diurēzi un samazinot intravaskulāro tilpumu.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu glikozes izdalīšanās ar urīnu pastiprinājās uzreiz pēc pirmās empagliflozīna devas un 24 stundu dozēšanas intervālā bija pastāvīga. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu bija saglabājusies 4 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda beigās un, lietojot 25 mg empagliflozīna, bija vidēji apmēram 78 g dienā. Pastiprināta glikozes izdalīšanās ar urīnu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja tūlītēju glikozes koncentrācijas samazināšanos plazmā.

Empagliflozīns uzlabo glikozes koncentrāciju plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Empagliflozīna darbības mehānisms ir neatkarīgs no bēta šūnu funkcijas un insulīna ceļa, un tādēļ papildus samazinās hipoglikēmijas risks. Tika konstatēta bēta šūnu funkcijas surogātmarķieru, tostarp homeostāzes modeļa vērtējuma-β (*Homeostasis Model Assessment-B, HOMA-β*) uzlabošanās. Turklāt glikozes izdalīšanās ar urīnu izraisa kaloriju zudumu, kā rezultātā samazinās tauku daudzums organismā un samazinās ķermeņa masa. Empagliflozīna izraisīto glikozūriju pavada viegla diurēze, kas var veicināt pastāvīgu un mērenu asinsspiediena pazemināšanos. Glikozūrija, nātrijurēze un osmotiskā diurēze, ko novēro empagliflozīna lietošanas laikā, var palīdzēt uzlabot kardiovaskulāros iznākus.

Metformīns

Metformīns ir biguanīdu grupas līdzeklis ar antihiperlikēmisku iedarbību, kurš pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes koncentrāciju plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tāpēc neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīnam ir 3 iespējamie darbības mehānismi:

- inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi, samazina glikozes veidošanos aknās;
- paaugstinot jutību pret insulīnu, uzlabo perifēro glikozes saistīšanos un utilizāciju muskuļos;
- aizkavē glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina visu šobrīd zināmo membrānu glikozes transportvielu (GLUT) pārnese spēju.

Neatkarīgi no ietekmes uz glikēmiju metformīns labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu cilvēkiem. Tas ir pierādīts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos, vidēji ilgus vai ilgstošos klīniskajos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Neatņemama 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas sastāvdaļa ir glikēmijas kontroles uzlabošana un kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazināšana.

Efektivitāte, samazinot glikēmiju un kardiovaskulāros iznākumus, tika vērtēta 9 dubultmaskētos, vismaz 24 nedēļas ilgus, ar placebo vai aktīvo vielu kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros tika ārstēti kopumā 10 366 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, no kuriem 2950 pacienti saņēma 10 mg empagliflozīna, bet 3701 pacients saņēma 25 mg empagliflozīna papildus metformīna terapijai. No tiem 266 vai 264 pacienti tika ārstēti ar attiecīgi 10 mg vai 25 mg empagliflozīna papildus metformīnam un insulīnam.

Ārstēšana ar empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu ar vai bez citām pret diabēta zālēm (pioglitazons, sulfonilurīnvielas atvasinājums, DPP-4 inhibitori un insulīns) izraisīja klīniski nozīmīgu HbA1c, glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, ķermeņa masas, kā arī sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena uzlabošanu. Empagliflozīna 25 mg lietošanas rezultātā bija vairāk pacientu, kuriem mērķa HbA1c bija zem 7 %, kā arī mazāk pacientu, kuriem bija nepieciešama neatliekama palīdzība glikēmijas kontroles nodrošināšanā (salīdzinājumā ar empagliflozīnu 10 mg un placebo). 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ārstēšanas ar empagliflozīnu laikā konstatēja skaitliski mazāku HbA1c samazinājumu. Augstāks sākotnējais HbA1c līmenis bija saistīts ar izteiktāku HbA1c līmeņa pazemināšanos. Turklāt empagliflozīna pievienošana standarta aprūpes terapijai samazināja kardiovaskulāro mirstību 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāro slimību.

Empagliflozīns papildus metformīnam, sulfonilurīnvielas atvasinājumam, pioglitazonam

Lietojo empagliflozīnu papildus metformīnam, metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam vai pioglitazonam un metformīnam, salīdzinājumā ar placebo konstatēja statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) HbA1c un ķermeņa masas samazinājumu (3. tabula). Papildus konstatēja klīniski nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazinājumu (salīdzinājumā ar placebo).

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā šo pētījumu pagarinājumā HbA1c, ķermeņa masas un asinsspiediena samazinājums saglabājās līdz 76. nedēļai.

3. tabula: efektivitātes rezultāti 24 nedēļas ilgus, ar placebo kontrolētos pētījumos

Papildus metformīna terapijai^a			
	Placebo	Empagliflozīns	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,90	7,94	7,86
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c < 7 %, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥ 7 %²			
	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	79,73	81,59	82,21
Izmaiņa attiecībā pret	-0,45	-2,08	-2,46

sākotnējo rādītāju ¹			
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
SAS (mmHg)²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	128,6	129,6	130,0
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Atšķirība no placebo ¹ (95 % TI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Papildus metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma terapijai^a			
	Placebo	Empagliflozīns	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,15	8,07	8,10
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c < 7 %, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	76,23	77,08	77,50
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
SAS (mmHg)²			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	128,8	128,7	129,3
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Atšķirība no placebo ¹ (95 % TI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Papildus kombinētai pioglitazona un metformīna terapijai^b			
	Placebo	Empagliflozīns	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,15	8,07	8,10
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)

N	118	116	123
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c < 7 %, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija $\geq 7\%$²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Kermeņa masa (kg)			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	79,45	79,44	80,98
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,40	-1,74	-1,59
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
SAS (mmHg)^{2,3}			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	125,5	126,3	126,3
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,8	-3,5	-3,3
Atšķirība no placebo ¹ (95 % TI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas.

^b Pacientu, kuri papildus fonā lieto metformīnu (*FAS, LOCF*), apakšgrupu analīze.

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

² Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprināšanu pārbaudes procedūru ietvaros.

³ *LOCF*, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas).

* p-vērtība < 0,0001.

** p-vērtība < 0,01.

Empagliflozīns kombinācijā ar metformīnu medikamentozi iepriekš neārstētiem pacientiem

Tika veikts 24 nedēļas ilgs vairāku faktoru ietekmes pētījums, lai novērtētu empagliflozīna efektivitāti un drošumu medikamentozi iepriekš neārstētiem pacientiem. Lietojot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu (5 mg un 500 mg; 5 mg un 1000 mg; 12,5 mg un 500 mg; 12,5 mg un 1000 mg divas reizes dienā), tika konstatēts statistiski nozīmīgs HbA1c rādītāja uzlabojums (4. tabula), kā arī lielāks glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (salīdzinājumā ar atsevišķajiem komponentiem) un svara (salīdzinājumā ar metformīnu) samazinājums.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti 24. nedēļā, salīdzinot empagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu un atsevišķos komponentus^a

	Empagliflozīns 10 mg ^b			Empagliflozīns 25 mg ^b			Metformīns ^c	
	+ Metf. 1000 mg ^c	+ Metf. 2000 mg ^c	Bez metf.	+ Metf. 1000 mg ^c	+ Metf. 2000 mg ^c	Bez metf.	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Sākotnējais (vid.)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Salīdzinot ar empaglifl. (95 % TI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			

Salīdzinot ar metf. (95 % TI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			
--------------------------------------------	--------------------------	--------------------------	--	--------------------------	--------------------------	--	--	--

Metf. = metformīns; empaglifl. = empagliflozīns

¹ vidējā, atbilstoši sākotnējam rādītājam koriģētā vērtība.

^a Analīzes veiktas, izmantojot datu kopumu pilnai analīzei (FAS) un novēroto gadījumu (*observed cases, OC*) pieeju.

^b Divās vienādās devās dienā, lietojot kopā ar metformīnu.

^c Divās vienādās devās dienā.

*p ≤ 0,0062 attiecībā uz HbA1c.

Empagliflozīns pacientiem, kuriem metformīns un linagliptīns nenodrošina pietiekamu kontroli
Pacientiem, kuriem metformīns un linagliptīns 5 mg nenodrošina pietiekamu kontroli, ārstēšana ar empagliflozīnu 10 mg vai 25 mg, salīdzinājumā ar placebo, izraisīja statistiski nozīmīgu (p < 0,0001) HbA1c un ķermeņa masas samazināšanos (5. tabula). Salīdzinājumā ar placebo, tā papildus izraisīja klīniski nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā, sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos.

5. tabula: efektivitātes rezultāti 24 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem, kuriem metformīns un linagliptīns 5 mg nenodrošina pietiekamu kontroli

Papildus metformīnam un linagliptīnam 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozīns⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Sākotnējais (vid.)	7,96	7,97	7,97
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	0,14	-0,65	-0,56
Atšķirība no placebo (95% TI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c <7%, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥7%²			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Ķermeņa masa (kg)³			
Sākotnējais (vid.)	82,3	88,4	84,4
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Atšķirība no placebo (95% TI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Sākotnējais (vid.)	130,1	130,4	131,0
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Atšķirība no placebo (95% TI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Vidējā, atbilstoši sākotnējam rādītājam koriģētā vērtība.

² Nav novērtēta statistiskā ticamība; nav secīgas sekundāro mērķa kritēriju pārbaudes procedūras daļa.

³ Veicot FAS (OC), atkārtoto mērījumu jauktajā modelī tika ietverts sākotnējais HbA1c rādītājs, sākotnējais aGFĀ rādītājs (MDRD), ģeogrāfiskais reģions, apmeklējums, terapija un mijiedarbība ar ārstēšanas faktora efektu atkarībā no apmeklējuma. Attiecībā uz svaru tika ietverts sākotnējais svars.

⁴ Atkārtoto mērījumu jauktajā modelī tika ietverts sākotnējais SAS un sākotnējais HbA1c rādītājs kā lineāra(-s) kovariāta(-s), kā arī sākotnējais aGFĀ, ģeogrāfiskais reģions, terapija, apmeklējums un mijiedarbība ar ārstēšanas faktora efekta atkarībā no apmeklējuma kā fiksētie efekti.

⁵ Pacienti, kuri pēc randomizācijas bija placebo grupā, saņēma placebo un linagliptīnu 5 mg ar metformīnu fona terapijā.

⁶ Pacienti, kuri pēc randomizācijas bija empagliflozīna 10 mg vai 25 mg grupā, saņēma empagliflozīnu 10 mg vai 25 mg un linagliptīnu 5 mg ar metformīnu fona terapijā.

* p-vērtība < 0,0001.

Iepriekš noteiktā pacientu apakšgrupā pacientiem, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija vienāds ar 8,5% vai lielāks, HbA1c samazinājums pēc 24 nedēļām ($p < 0,0001$), lietojot empagliflozīnu 10 mg vai 25 mg, salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija -1,3% (salīdzinājumā ar placebo).

Empagliflozīna 24 mēnešu dati, lietojot to papildus metformīnam, salīdzinājumā ar glimepirīdu
Pētījumā, kurā tika salīdzināta empagliflozīna 25 mg un glimepirīda (līdz 4 mg dienā) lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot tikai metformīnu, empagliflozīna lietošana vienu reizi dienā, salīdzinot ar glimepirīdu, izraisīja lielāku HbA1c samazinājumu (6. tabula) un klīniski nozīmīgu glikozes koncentrācijas plazmā tukšā dūšā samazinājumu. Lietojot empagliflozīnu katru dienu, statistiski nozīmīgi samazinājās ķermeņa masa, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens, kā arī statistiski nozīmīgi samazinājās to pacientu skaits, kuriem bija hipoglikēmijas gadījumi (salīdzinājumā ar glimepirīdu (2,5 % empagliflozīna lietotājiem, 24,2 % glimepirīda lietotājiem, $p < 0,0001$)).

6. tabula: efektivitātes rezultāti 104 nedēļas ilgā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā, kurā salīdzināja empagliflozīnu un glimepirīdu papildus metformīnam^a

	Empagliflozīns 25 mg	Glimepirīds^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,92	7,92
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,66	-0,55
Atšķirība no glimepirīda ¹ (97,5 % TI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c < 7 %, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs bija ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Ķermeņa masa (kg)		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	82,52	83,03
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-3,12	1,34
Atšķirība no glimepirīda ¹ (97,5 % TI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
SAS (mmHg)³		
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	133,4	133,5
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-3,1	2,5
Atšķirība no glimepirīda ¹ (97,5 % TI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas.

^b Līdz 4 mg glimepirīda.

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

² Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprināšanu pārbaudes procedūru ietvaros.

³ *LOCF*, vērtības pēc akūtas antihipertensīvās terapijas (cenzētas).

* p-vērtība < 0,0001 līdzvērtīgumam un p-vērtība = 0,0153 pārākumam.

** p-vērtība < 0,0001.

Papildus insulīna terapijai

Empagliflozīns papildus insulīnam vairākas reizes dienā

Empagliflozīna efektivitāte un drošums, lietojot to papildus vairākas reizes dienā lietotam insulīnam ar vienlaicīgu metformīna terapiju, tika vērtēta dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 52 nedēļas ilgā pētījumā. Pirmajās 18 nedēļās un pēdējās 12 nedēļās insulīna deva tika saglabāta stabila, bet laikā no 19. līdz 40. nedēļai tā tika koriģēta, lai nodrošinātu glikozes līmeni pirms ēšanas < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] un glikozes līmeni pēc ēšanas < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

Salīdzinot ar placebo, empagliflozīns 18. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c uzlabojumu (7. tabula).

52. nedēļā ārstēšana ar empagliflozīnu bija izraisījusi statistiski nozīmīgu HbA1c līmeņa un insulīna patēriņa samazinājumu, salīdzinot ar placebo, un ķermeņa masas samazinājumu.

7. tabula: efektivitātes rezultāti 18. un 52. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu papildus vairākas reizes dienā lietotām insulīna devām ar vienlaicīgu metformīna terapiju.

	Placebo	empagliflozīns	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) 18. nedēļā^a			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,29	8,42	8,29
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) 52. nedēļā^b			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,26	8,43	8,38
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Pacienti (%) ar mērķa HbA1c < 7 %, kuriem sākotnējais HbA1c rādītājs 52. nedēļā bija ≥ 7 %^{b,2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insulīna deva (SV/dienā) 52. nedēļā^{b,3}			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	91,01	91,77	90,22
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	12,84	0,22	-2,25
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Ķermeņa masa (kg) 52. nedēļā^b			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	97,78	98,86	94,93
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	0,42	-2,47	-1,94
Atšķirība no placebo ¹ (97,5 % TI)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Pacientu, kuri papildus fonā lieto metformīnu (*FAS, LOCF*), apakšgrupu analīze.

^b Pacientu, kuri papildus fonā lieto metformīnu (*PPS pabeigušie, LOCF*), apakšgrupu analīze.

¹ Vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

² Nav novērtēta statistiskā ticamība secīgu apstiprināšanu pārbaudes procedūru ietvaros.

³ 19.-40. nedēļa: korekcijas līdz mērķa vērtībai shēma insulīna devas pielāgošanai, lai sasniegtu iepriekš noteiktos glikozes mērķa līmeņus (pirms ēšanas < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), pēc ēšanas < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)).

* p-vērtība = ≤ 0,0005.

** p-vērtība < 0,005.

Empagliflozīns papildus insulīna pamatterapijai

Empagliflozīna efektivitāte un drošums, lietojot to papildus bazālajam insulīnam ar vienlaicīgu metformīna terapiju, tika vērtēta dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 78 nedēļas ilgā pētījumā. Pirmajās 18 nedēļās insulīna deva tika saglabāta stabila, bet turpmākajās 60 nedēļās tā tika koriģēta, lai sasniegtu glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā < 110 mg/dl.

Empagliflozīns 18. nedēļā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c uzlabojumu. Lielāks procents pacientu, kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu un kuriem sākotnējais HbA1c bija $\geq 7,0\%$, sasniedza mērķa HbA1c < 7% (salīdzinot ar placebo) (8. tabula).

78. nedēļā HbA1c samazinājums un empagliflozīna nodrošinātais insulīna patēriņa samazinājums bija saglabāts. Turklāt empagliflozīns samazināja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā, ķermeņa masu un asinsspiedienu.

8. tabula: efektivitātes rezultāti 18. un 78. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu papildus bazālajam insulīnam ar metformīnu^a

	Placebo	Empagliflozīns 10 mg	Empagliflozīns 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) 18. nedēļā			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,02	8,21	8,35
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) 78. nedēļā			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	8,03	8,24	8,29
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Bazālā insulīna deva (SV/dienā) 78. nedēļā			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	49,61	47,25	49,37
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ¹	4,14	-2,07	-0,28
Atšķirība no placebo ¹ (97,5% TI)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*), veicot pacientu, kuri papildus fonā lietoja metformīnu, apakšgrupu analīzi - Beidzēji, izmantojot pēdējā novērojuma datu pārnesi (*last observation carried forward, LOCF*) pirms akūtas glikēmijas kontroles terapijas.

¹ vidēji, ņemot vērā sākotnējo rādītāju.

* p-vērtība < 0,0001.

** p-vērtība $\leq 0,025$.

Empagliflozīns un linagliptīns kā papildterapija metformīnam

Dubultmaskētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kuriem nav nodrošināta pietiekama glikēmijas kontrole, 24 nedēļas ilgas ārstēšanas ar abām empagliflozīna devām un linagliptīnu papildus metformīna terapijai rezultātā tika panākts statistiski nozīmīgs ($p < 0,0001$) HbA1c samazinājums (izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju -1,08% pacientiem, kuri lietoja empagliflozīnu 10 mg apvienojumā ar 5 mg linagliptīna, -1,19% pacientiem, kuri lietoja 25 mg empagliflozīna apvienojumā ar 5 mg linagliptīna, -0,70% pacientiem, kuri lietoja 5 mg linagliptīna). Salīdzinot ar 5 mg linagliptīna, abas empagliflozīna devas apvienojumā ar 5 mg linagliptīna statistiski nozīmīgi

samazināja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā un asinsspiedienu. Abas devas nodrošināja līdzīgu statistiski nozīmīgu ķermeņa masas samazinājumu (izteiktu kg un procentuāli). Lielāks procents pacientu, kuriem sākotnējais HbA1c bija $\geq 7,0$ % un kuri tika ārstēti ar empagliflozīnu apvienojumā ar linagliptīnu, sasniedza mērķa HbA1c < 7 % (salīdzinot ar 5 mg linagliptīna). Klīniski nozīmīgs HbA1c samazinājums saglabājās 52 nedēļas.

Empagliflozīns divas reizes dienā salīdzinājumā ar vienu reizi dienā papildus metformīna terapijai
Empagliflozīna efektivitāte un drošums, lietojot to divas reizes dienā vai vienu reizi dienā (dienas deva 10 mg un 25 mg) papildterapijas veidā pacientiem, kuriem metformīns monoterapijā nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli, tika vērtēts dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 16 nedēļas ilgā pētījumā. Visas terapijas, kurās tika lietots empagliflozīns, nodrošināja nozīmīgu HbA1c samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (kopīgais vidējais rādītājs 7,8 %) pēc 16 nedēļu ilgas ārstēšanas (salīdzinot ar placebo). Lietojot empagliflozīnu divas reizes dienā ar metformīnu fonā, tika panākts nozīmīgs HbA1c samazinājums salīdzinājumā ar lietošanu vienu reizi dienā, kur terapijas nodrošinātās HbA1c izmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai bija -0,02 % (95 % TI -0,16, 0,13) pacientiem, kuri lietoja 5 mg empagliflozīna divas reizes dienā (salīdzinājumā ar 10 mg vienu reizi dienā), un -0,11 % (95 % TI -0,26, 0,03) pacientiem, kuri lietoja 12,5 mg empagliflozīna divas reizes dienā (salīdzinājumā ar 25 mg vienu reizi dienā).

Kardiovaskulārais iznākums

Dubultklā, placebo kontrolētā *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā salīdzināja empagliflozīna 10 mg un 25 mg apvienotās devas ar placebo kā papildterapiju standarta aprūpes terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diagnosticētu kardiovaskulāro slimību. Kopumā tika ārstēti 7020 pacienti (empagliflozīns 10 mg: 2345, empagliflozīns 25 mg: 2342, placebo: 2333), mediānais novērošanas periods pēc ārstēšanas bija 3,1 gads. Vidējais pacientu vecums bija 63 gadi, vidējais HbA1c – 8,1%, 71,5% pacientu bija vīrieši. Sākuma stāvoklī 74% pacientu ārstēšanā bija saņēmuši metformīnu, 48% – insulīnu un 43% – sulfonilurīnvielas atvasinājumus. Aptuveni pusei pacientu (52,2%) aGFĀ bija 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% – 45-60 ml/min/1,73 m² un 7,7% – 30-45 ml/min/1,73 m².

12. nedēļā novēroja koriģēto vidējo (standartklūda) HbA1c uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo 0,11% (0,02) placebo grupā, 0,65% (0,02) un 0,71% (0,02) attiecīgi empagliflozīna 10 mg un 25 mg grupā. Pēc pirmām 12 nedēļām glikēmijas kontrole tika optimizēta neatkarīgi no pētījumā noteiktās terapijas. Tādēļ ietekme tika samazināta 94. nedēļā, rādot koriģēto vidējo (standartklūda) HbA1c uzlabojumu 0,08% (0,02) placebo grupā, 0,50% (0,02) un 0,55% (0,02) attiecīgi empagliflozīna 10 mg un 25 mg grupā.

Empagliflozīns bija pārāks, samazinot primārā kombinētā mērķa kritērija – kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta sastopamību, salīdzinot ar placebo. Ārstēšanas efektivitāti galvenokārt noteica ievērojama kardiovaskulārās nāves gadījumu skaita samazināšanās, bet netika novērotas būtiskas izmaiņas neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta sastopamībā. Kardiovaskulārās nāves gadījumu skaita samazināšanās bija līdzīga empagliflozīna 10 mg un 25 mg devai (1. attēls), un to apstiprināja vispārējās dzīvildzes palielināšanās (9. tabula).

Efektivitāte kardiovaskulārās mirstības profilaksē netika pārlicecinoši pierādīta pacientiem, kuri lietoja DPP-4 inhibitorus, un melnās rases pacientiem, jo šīs grupas *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā bija nepietiekami pārstāvētas.

9. tabula. Ārstēšanas ietekme uz primāro salikto mērķa kritēriju, tā sastāvdaļām un mirstību^a

	Placebo	Empagliflozīns^b
N	2333	4687
Laiks līdz pirmajai KV nāvei, neletālam MI vai neletālam insultam, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95,02% TI) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p vērtība pārākumam		0,0382
KV nāve, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,62 (0,49, 0,77)
p vērtība		<0,0001
Neletāls MI, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,87 (0,70, 1,09)
p vērtība		0,2189
Neletāls insults, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		1,24 (0,92, 1,67)
p vērtība		0,1638
Jebkādas etioloģijas mirstība, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,68 (0,57, 0,82)
p vērtība		<0,0001
Nekardiovaskulāra mirstība, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulārs, MI = miokarda infarkts

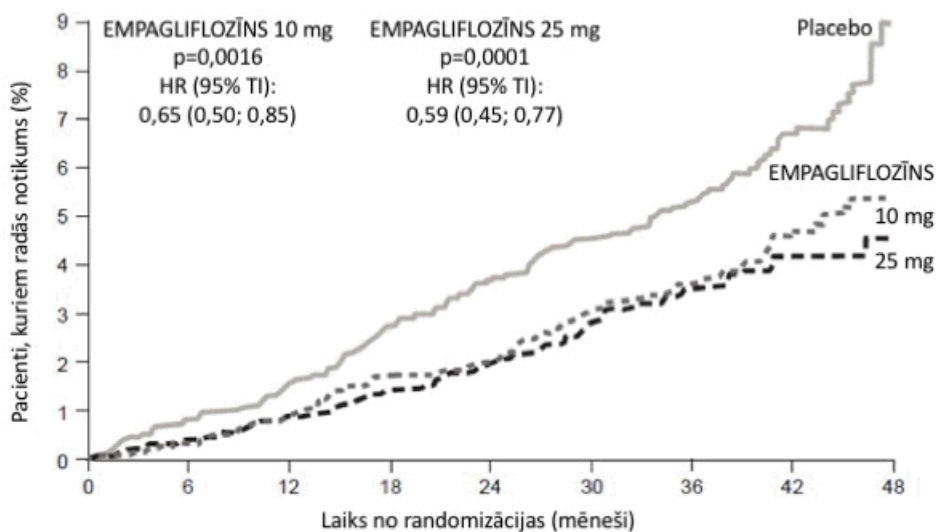
^a Ārstētā kopa (ĀK), t.i., pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu.

^b Empagliflozīna 10 mg un 25 mg apvienotās devas.

* Tā kā pētījuma dati tika iekļauti starpposma analizē, tika izmantots divpusējs 95,02% ticamības intervāls, kas atbilst p vērtībai, kas mazāka nekā 0,0498 ticamībai.

1. attēls. Laiks līdz kardiovaskulāras nāves gadījumam *EMPA-REG OUTCOME* pētījumā

Atsevišķas empagliflozīna devas salīdzinājumā ar placebo



Riska pacientu skaits	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZĪNS 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZĪNS 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Glikozes līmenis 2 stundas pēc ēšanas

Lietojot empagliflozīnu papildus metformīnam vai metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam, pēc 24 nedēļām tika konstatēts klīniski nozīmīgs glikozes līmeņa uzlabojums 2 stundas pēc ēšanas (uztura tolerances tests) (papildus metformīnam: placebo +5,9 mg/dl, 10 mg empagliflozīna: -46,0 mg/dl, 25 mg empagliflozīna: -44,6 mg/dl; papildus metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam: placebo -2,3 mg/dl, 10 mg empagliflozīna: -35,7 mg/dl, 25 mg empagliflozīna: -36,6 mg/dl).

Pacienti ar sākotnējo HbA1c $\geq 9\%$

Iepriekš noteiktā pacientu ar sākotnējo HbA1c rādītāju $\geq 9,0\%$ analīzē 24. nedēļā tika konstatēts, ka ārstēšanas ar 10 mg vai 25 mg empagliflozīna papildus metformīnam rezultātā bija panākts statistiski nozīmīgs HbA1c samazinājums (korģētās vidējās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju -1,49% 25 mg empagliflozīna lietotājiem, -1,40% 10 mg empagliflozīna lietotājiem un -0,44% placebo lietotājiem).

Kermeņa masa

Iepriekš noteiktā, apkopotā 4 ar placebo kontrolētu pētījumu datu analīzē ārstēšana ar empagliflozīnu (68% no visiem pacientiem fonā lietoja metformīnu) pēc 24 nedēļām bija izraisījusi ķermeņa masas samazināšanos salīdzinājumā ar placebo (-2,04 kg 10 mg empagliflozīna lietotājiem, -2,26 kg 25 mg empagliflozīna lietotājiem un -0,24 kg placebo lietotājiem), kas saglabājās līdz 52. nedēļai (-1,96 kg 10 mg empagliflozīna lietotājiem, -2,25 kg 25 mg empagliflozīna lietotājiem un -0,16 kg placebo lietotājiem).

Asinsspiediens

Empagliflozīna efektivitāti un drošumu vērtēja dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, 12 nedēļas ilgā pētījumā ar pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un augstu asinsspiedienu, kuri lietoja dažādus pret diabētu un maksimāli 2 antihipertensīvos līdzekļus. Lietojot empagliflozīnu vienu reizi dienā, statistiski nozīmīgi uzlabojās HbA1c, kā arī 24 stundu vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens (saskaņā ar ambulatori veiktajiem asinsspiediena mērījumiem) (10. tabula). Ārstēšanas ar empagliflozīnu rezultātā pazeminājās SAS un DAS sēdus stāvoklī.

10. tabula: efektivitātes rezultāti 12. nedēļā ar placebo kontrolētā pētījumā par empagliflozīna lietošanu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nekontrolējamu asinsspiedienu^a

	Placebo	empagliflozīns	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) 12. nedēļā¹			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	7,90	7,87	7,92
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ²	0,03	-0,59	-0,62
Atšķirība no placebo ¹ (95 % TI) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 stundu SAS 12. nedēļā³			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	131,72	131,34	131,18
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Atšķirība no placebo ⁴ (95 % TI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 stundu DAS 12. nedēļā³			
Sākotnējais (vidējais) rādītājs	75,16	75,13	74,64
Izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Atšķirība no placebo ⁵ (95 % TI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Datu kopums pilnai analīzei (*full analysis set, FAS*).

¹ LOCF, vērtības pēc akūtas pretdiabēta terapijas (cenzētas).

² Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam.

³ LOCF, vērtības pēc akūtas pretdiabēta terapijas vai akūtas pretdiabēta terapijas maiņas (cenzētas).

⁴ Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam SAS, sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam.

⁵ Vidējais, koriģējot atbilstoši sākotnējam DAS, sākotnējam HbA1c, sākotnējam aGFĀ, ģeogrāfiskajam apgabalam un prethipertensijas zāļu daudzumam.

* p-vērtība < 0,0001.

** p-vērtība < 0,001.

Iepriekš noteiktā, apkopotā 4 ar placebo kontrolētu pētījumu datu analīzē ārstēšana ar empagliflozīnu (68 % no visiem pacientiem fonā lietoja metformīnu) 24 nedēļu laikā salīdzinājumā ar placebo (-0,5 mmHg) samazināja sistolisko asinsspiedienu (10 mg empagliflozīna: -3,9 mmHg; 25 mg empagliflozīna: -4,3 mmHg) un salīdzinājumā ar placebo (-0,5 mmHg) samazināja diastolisko asinsspiedienu (10 mg empagliflozīna: -1,8 mmHg; 25 mg empagliflozīna: -2,0 mmHg), un samazinājums saglabājās līdz 52. nedēļai.

Metformīns

Prospektīvā, randomizētā (UKPDS) pētījumā ir pierādīta ilgstoša, intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole 2. tipa cukura diabēta pacientiem. Analizējot datus, kuri ir apkopoti par pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri pēc neveiksmīgas diētas tika ārstēti ar metformīnu, ir konstatēts:

- būtisks jebkādu ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska samazinājums metformīna lietotāju grupā (29,8 notikumi/1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vienu pašu (43,3 notikumi/1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas atvasinājuma un insulīna monoterapijas grupām (40,1 notikums/1000 pacientgadiem), $p=0,0034$,

- būtisks jebkādas ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska samazinājums: metformīns (7,5 notikumi/1 000 pacientgadiem), diēta viena pati (12,7 notikumi/1 000 pacientgadiem), $p=0,017$,
- būtisks vispārīgās mirstības absolūtā riska samazinājums: metformīns (13,5 notikumi/1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vienu pašu (20,6 notikumi/1000 pacientgadiem), $p=0,011$, un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas atvasinājuma un insulīna monoterapijas grupām (18,9 notikumi/1000 pacientgadiem), $p=0,021$,
- būtisks miokarda infarkta absolūtā riska samazinājums: metformīns (11 notikumi/1000 pacientgadiem), diēta viena pati (18 notikumi/1000 pacientgadiem), $p=0,01$.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Synjardy visās pediatrikās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Synjardy

Bioekvivalences pētījumu rezultāti veselu cilvēku populācijā liecina, ka Synjardy (empagliflozīna/metformīna hidrohlorīda) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg un 12,5 mg/1000 mg kombinēto tablešu lietošana ir bioekvivalenta atsevišķu attiecīgo devu empagliflozīna un metformīna tablešu vienlaicīgai lietošanai.

Lietojot 12,5 mg/1000 mg empagliflozīna/metformīna pēc ēšanas, empagliflozīna lietotājiem tika panākts AUC samazinājums par 9 % un C_{max} samazinājums par 28 % (salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā). Lietojot metformīnu, AUC samazinājās par 12 %, bet C_{max} samazinājās par 26 % (salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā). Konstatētā uztura ietekme uz empagliflozīnu un metformīnu netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tomēr, tā kā metformīnu iesaka lietot ēšanas laikā, arī Synjardy rekomendē lietot ēšanas laikā.

Turpmākajā tekstā ir izklāstītas katras atsevišķās Synjardy aktīvās vielas farmakokinētiskās īpašības.

Empagliflozīns

Uzsūkšanās

Empagliflozīna farmakokinētika ir plaši raksturota veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pēc perorālas lietošanas empagliflozīns strauji uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (mediānais T_{max}) sasniedzot 1,5 stundas pēc devas ieņemšanas. Tādējādi koncentrācija plazmā mazinājās bifāziskā veidā ar strauju izkļedes fāzi un relatīvi lēnu gala fāzi. Lietojot empagliflozīnu 10 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas AUC bija 1870 nmol.h, bet C_{max} bija 259 nmol/l. Lietojot empagliflozīnu 25 mg vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa vidējais plazmas AUC bija 4740 nmol.h, bet C_{max} bija 687 nmol/l. Empagliflozīna sistēmiskā iedarbība pastiprinās proporcionāli lietotajai devai. Empagliflozīna vienas devas un līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametri bija līdzīgi, un tas liecina par laika ziņā lineāru farmakokinētiku. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības empagliflozīna farmakokinētikā veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

5 mg empagliflozīna lietošanas divas reizes dienā un 10 mg empagliflozīna lietošanas vienu reizi dienā farmakokinētika tika salīdzināta veselu cilvēku populācijā. Empagliflozīna vispārīgā iedarbība (AUC_{ss}) 24 stundu periodā, lietojot 5 mg empagliflozīna divas reizes dienā vai lietojot 10 mg empagliflozīna vienu reizi dienā, bija līdzīga. Kā jau iepriekš tika paredzēts, 5 mg empagliflozīna lietošana divas reizes dienā salīdzinājumā ar 10 mg empagliflozīna lietošanu vienu reizi dienā nodrošināja zemāku C_{max} un augstāku empagliflozīna minimālo koncentrāciju plazmā (C_{min}).

Lietojot empagliflozīnu 25 mg pēc augsta tauku satura vai augsta kaloriju satura maltītes, tā iedarbība nedaudz pavājinājās; AUC samazinājās par apmēram 16 %, savukārt C_{max} samazinājās par apmēram 37 % (salīdzinājumā ar stāvokli tukšā dūšā). Konstatētā uztura ietekme uz empagliflozīna farmakokinētiku netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un empagliflozīnu drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Līdzīgi rezultāti tika iegūti, lietojot Synjardy (empagliflozīns/metformīns) kombinētās tabletes kopā ar augsta tauku satura un kalorijām bagātu ēdienu.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais līdzsvara stāvokļa izkļedes tilpums bija 73,8 l. Pēc perorālas $[^{14}C]$ empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem eritrocītu sadalījums bija aptuveni 37 %, bet saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija 86 %.

Biotransformācija

Cilvēka plazmā netika konstatēti nekādi būtiski empagliflozīna metabolīti (vismaz 10 % no kopējā ar zālēm saistītā materiāla), un vislielākajā daudzumā konstatētie metabolīti bija trīs glikuronīda konjugāti (2-, 3- un 6-O glikuronīds). *In vitro* pētījumi liecina, ka primārais empagliflozīna metabolisma ceļš cilvēkiem ir uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāžu UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 un UGT1A9 veikta glikuronidācija.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, aplēstais šķietamais terminālais empagliflozīna eliminācijas pusperiods bija 12,4 stundas, bet šķietamais perorālais klīrenss bija 10,6 l/h. Empagliflozīna perorālā klīrensa variabilitāte starp pētāmajām personām un atlikuma variabilitāte bija attiecīgi 39,1 % un 35,8 %. Lietojot vienu reizi dienā, empagliflozīna līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta līdz piektajai devai. Atbilstoši pusperiodam līdzsvara stāvoklī novēroja līdz 22 % uzkrāšanos saistībā ar plazmas AUC. Pēc perorālas $[^{14}C]$ -empagliflozīna šķīduma lietošanas veseliem brīvprātīgajiem apmēram 96 % no ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika izvadīta ar fecēm (41 %) vai urīnu (54 %). Lielākā daļa ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar fecēm, bija sākotnējais pamatsavienojums neizmainītā veidā, un apmēram puse no ar zālēm saistītās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar urīnu, bija sākotnējais pamatsavienojums neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 - < 90 ml/min) un pacientiem ar nieru mazspēju/nieru slimību terminālā stadijā (*end stage renal disease, ESRD*) empagliflozīna AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 18 %, 20 %, 66 % un 48 % (salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju/ESRD bija līdzīga. Empagliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā pacientiem ar viegliem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija par aptuveni 20 % lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Populācijas farmakokinētiskā analīze liecināja, ka empagliflozīna šķietamais perorālais klīrenss samazinājās, samazinoties kreatinīna klīrensam, un tā rezultātā pastiprinājās zāļu iedarbība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību, empagliflozīna AUC palielinājās attiecīgi par apmēram 23 %, 47 % un 75 %, bet C_{max} palielinājās attiecīgi par apmēram 4 %, 23 % un 48 %.

Ķermeņa masas indekss

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzes, ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku. Šajā analīzē tika noteikts, ka AUC bija par 5,82 %, 10,4 % un 17,3 % mazāks nekā pacientiem ar KMI attiecīgi 30, 35 un 45 kg/m² (salīdzinājumā ar pētāmajām personām ar ķermeņa masas indeksu 25 kg/m²).

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, dzimumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku.

Rase

Populācijas farmakokinētiskajā analīzē tika noteikts, ka AUC bija par 13,5 % augstāks aziātiem ar ķermeņa masas indeksu 25 kg/m² (salīdzinājumā ar citu rasu pārstāvjiem ar ķermeņa masas indeksu 25 kg/m²).

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzes, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz empagliflozīna farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Pētījumi ar nolūku raksturot empagliflozīna farmakokinētiku pediatrikajā populācijā nav veikti.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc metformīna devas iekšķīgas lietošanas t_{max} tiek sasniegts 2,5 stundās. 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir apmēram 50-60 %. Pēc iekšķīgas lietošanas devas neabsorbētā frakcija, ko konstatēja izkārnījumos, bija 20-30 %. Pēc iekšķīgas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināta un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra. Lietojot metformīnu ieteicamajās devās un saskaņā ar parastajām dozēšanas shēmām, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24 - 48 stundu laikā, un parasti tā ir mazāka nekā 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskajos pētījumos maksimālā metformīna koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 5 µg/ml pat tad, kad tika lietotas maksimālās devas.

Uzturs samazina un nedaudz aizkavē metformīna uzsūkšanos. Pēc 850 mg lielas metformīna hidrohlorīda devas lietošanas tika novērota par 40 % zemāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25 % samazinājās AUC un par 35 minūtēm pagarinājās laiks līdz tika sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šis samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir nenozīmīga. Metformīns tiek izkļiedēts eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā, un to novēro apmēram vienlaicīgi. Ļoti iespējams, ka eritrocīti ir sekundārā izkļiedes telpa. Vidējais izkļiedes tilpums (Vd) ir robežās no 63 līdz 276 l.

Biotransformācija

Metformīns neizmainītā veidā tiek izdalīts ar urīnu. Pētījumos ar cilvēkiem metabolīti nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna nieru klīrenss ir > 400 ml/min, kas norāda, ka metformīna eliminācija notiek glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas.

Nieru darbības traucējumu gadījumā nieru klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi eliminācijas pusperiods pagarinās, izraisot metformīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Vienas devas pētījums: pēc vienas 500 mg lielas metformīna hidrohlorīda devas lietošanas pediatrikiem ir konstatēts veseliem pieaugušajiem līdzīgs farmakokinētiskais profils.

Vairāku devu pētījums: pēc atkārtotu 500 mg lielu devu lietošanas divas reizes dienā 7 dienas maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un sistēmiskā iedarbība (AUC_{0-t}) bērniem bija par attiecīgi apmēram 33 % un 40 % zemāka (salīdzinājumā ar pieaugušiem diabēta slimniekiem, kuri saņēma atkārtotas 500 mg devas divas reizes dienā 14 dienas). Tā kā deva tiek titrēta individuāli, ņemot vērā glikēmijas kontroli, šiem datiem ir ierobežota klīniskā nozīme.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Empagliflozīns un metformīns

Līdz 13 nedēļām ilgos ar žurkām veiktos vispārīgās toksicitātes pētījumos, kuros tika lietota empagliflozīna un metformīna kombinācija, netika konstatēti nekādi papildu mērķa orgāni (salīdzinot ar empagliflozīna vai metformīna atsevišķu lietošanu). Kombinētā terapija pastiprināja dažas reakcijas (piem., ietekmi uz nieru fizioloģiju, elektrolītu līdzsvaru un skābju-sārmu līdzsvaru). Tomēr, kad iedarbība pārsniedza empagliflozīna un metformīna maksimālās ieteicamās devas klīnisko AUC attiecīgi apmēram 9 un 3 reizes, par nevēlamu tika uzskatīta tikai hipohlorēmija.

Embriofetālās attīstības pētījumā ar grūsnām žurkām netika konstatēta teratogēniska ietekme saistībā ar empagliflozīna un metformīna vienlaicīgu lietošanu devās, kuras apmēram 14 reizi pārsniedza empagliflozīna lielākās devas klīnisko AUC, bet metformīna 2000 mg devas klīniskais AUC pārsniedza 4 reizes.

Empagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, fertilitāti un agrīno embrija attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ilgtermiņa toksicitātes pētījumos ar grauzējiem un suņiem toksicitātes pazīmes tika konstatētas, lietojot devas, kuras 10 vai vairāk reizi pārsniedza empagliflozīna klīnisko devu. Toksicitāte lielākoties atbilda sekundārajai farmakoloģijai saistībā ar glikozes izvadīšanu ar urīnu un elektrolītu disbalansu, tai skaitā ķermeņa masas un ķermeņa tauku daudzuma samazināšanos, palielinātu uztura patēriņu, caureju, dehidratāciju, glikozes līmeņa serumā samazināšanos un citu seruma parametru palielināšanos, liecinot par pastiprinātu proteīnu metabolismu un glikoneoģenēzi, urīna izmaiņām (piemēram, poliūriju un glikozūriju), kā arī mikroskopiskām izmaiņām (tai skaitā mineralizāciju nierēs un dažos mīkstajos un vaskulārajos audos). Veicot mikroskopiju, pierādījumi, kuri tika iegūti par pārlietu farmakoloģiju nierēs dažām sugām, bija tubulārā dilatācija, kā arī tubulārā un iegurņa mineralizācija, empagliflozīna iedarbības klīniskajam AUC (lietojot 25 mg devu) esot apmēram četrkārtīgam.

Empagliflozīns nav genotoksisks.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu žurku mātītēm līdz lielākajai devai 700 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 72 reizes lielākai empagliflozīna iedarbībai ar maksimālo klīnisko AUC. Žurku tēviņiem, lietojot lielākās devas, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst aptuveni 26-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, konstatēja ar terapiju saistītus, labdabīgus, vaskulārus, proliferatīvus mezenteriskā limfmezgla bojājumus (hemangiomas). Lietojot 300 mg/kg/dienā un vairāk, bet ne 100 mg/kg/dienā, kas atbilst apmēram 18-kārtīgai maksimālajai empagliflozīna klīniskajai iedarbībai, žurkām biežāk konstatēja intersticiālus šūnu audzējus sēkliniekos. Abi audzēji ir bieži žurkām, un ir maz ticams, ka tie varētu rasties cilvēkiem.

Empagliflozīns nepalielināja audzēju biežumu peļu mātītēm devās līdz 1000 mg/kg dienā, kas atbilst aptuveni 62-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Peļu tēviņiem, lietojot 1000 mg/kg dienā, bet ne 300 mg/kg diennaktī, kas atbilst 11-kārtīgai maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai, empagliflozīns izraisīja nieru audzējus. Šo audzēju darbības mehānisms ir atkarīgs no peļu tēviņu dabīgās predispozīcijas uz nieru patoloģiju, un attiecīgais metabolisma ceļš cilvēkiem nav raksturīgs. Peļu tēviņiem konstatētie nieru audzēji netiek uzskatīti par cilvēkiem raksturīgiem.

Iedarbībā, kura pietiekami pārsniedz iedarbību cilvēkiem pēc terapeitiskās devas lietošanas, empagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz fertilitāti vai agrīno embrija attīstību. Empagliflozīna lietošana organoģenēzes periodā nebija teratogēniska. Tikai mātītēm toksiskās devās empagliflozīns izraisīja ekstremitāšu kaulu liekšanos žurkām, kā arī biežāku embrija/augļa bojāeju trušiem.

Prenatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēja pēcnācēju svara pieauguma samazināšanos, iedarbībai mātītēm aptuveni 4 reizes pārsniedzot maksimālo klīnisko empagliflozīna iedarbību. Šādu ietekmi nenovēroja, kad sistēmiskā iedarbība bija līdzīga maksimālajai klīniskajai empagliflozīna iedarbībai. Šīs atrades saistība ar cilvēkiem nav skaidra.

Juvenīlās toksicitātes pētījumā, lietojot empagliflozīnu žurkām no postnatālā perioda 21. dienas līdz postnatālā perioda 90. dienai, nekaitīga, minimāla līdz vieglas formas nieru tubulārā un iegurņa dilatācija juvenīlām žurkām tika konstatēta tikai tad, kad lietotā deva bija 100 mg/kg dienā, kas ir 11-kārtīga maksimālā klīniskā deva 25 mg. Pēc 13 nedēļas ilga atlabšanas perioda, kurā zāles netika lietotas, šīs atrades netika konstatētas.

Metformīns

Standartpētījumos saistībā ar metformīnu iegūtie preklīniskie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti vai toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Lietojot devas 500 mg/kg dienā *Wistar Hannover* žurkām, kas ir 7 reizes vairāk nekā maksimālā ieteicamā metformīna deva cilvēkam, tika konstatēta metformīna teratogenitāte, kas visbiežāk izpaudās kā skeleta anomāliju skaita palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes un Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Kukurūzas ciete

Kopovidons (nominālā K-vērtība 28)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Makrogols 400

Titāna dioksīds (E171)

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Synjardy 12.5 mg/850 mg apvalkotās tabletes un Synjardy 12.5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Kukurūzas ciete

Kopovidons (nominālā K-vērtība 28)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Makrogols 400

Titāna dioksīds (E171)

Talks

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri.

Iepakojuma lielumi: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojumi, kuros ir 120 (2 iepakojumi pa 60 x 1), 180 (2 iepakojumi pa 90 x 1) un 200 (2 iepakojumi pa 100 x 1) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 27. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/001 10 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/002 14 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/004 56 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/005 60 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/037 90 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/006 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri (perforēti)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/850 mg tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMI – STARPIEPAKOJUMS BEZ BLUE BOX – 5 mg/850 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
90 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
100 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Synjardy 5 mg/850 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS UZ VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ IESAIŅOJAMĀ MATERIĀLA – IESKAITOT BLUE BOX – 5 mg/850 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 60 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 90 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 100 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/008180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/010 10 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/011 14 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/012 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/013 56 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/014 60 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/038 90 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/015 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri (perforēti)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMI – STARPIEPAKOJUMS BEZ BLUE BOX –
5 mg/1000 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
90 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
100 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 5 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**MARKĒJUMS UZ VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ IESAIŅOJAMĀ
MATERIĀLA – IESKAITOT BLUE BOX – 5 mg/1000 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 60 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 90 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 100 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/019 10 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/020 14 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/021 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/022 56 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/023 60 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/039 90 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/024 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri (perforēti)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMI – STARPIEPAKOJUMS BEZ BLUE BOX –
12,5 mg/850 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
90 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
100 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 12,5 mg/850 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**MARKĒJUMS UZ VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ IESAIŅOJAMĀ
MATERIĀLA – IESKAITOT BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 60 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 90 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 100 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/028 10 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/029 14 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/030 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/031 56 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/032 60 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/040 90 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/033 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri (perforēti)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMI – STARPIEPAKOJUMS BEZ BLUE BOX –
12,5 mg/1000 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
90 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.
100 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Aizliegts tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS UZ VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ IESAIŅOJAMĀ MATERIĀLA – IESKAITOT BLUE BOX – 12,5 mg/1000 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg empagliflozīna (*empagliflozinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 60 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 90 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 100 x 1 apvalkotajām tabletēm katrā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) apvalkotās tabletes
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Synjardy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Synjardy lietošanas
3. Kā lietot Synjardy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Synjardy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Synjardy un kādam nolūkam to lieto

Synjardy ir zāles cukura diabēta ārstēšanai, kuras satur divas aktīvās vielas ar nosaukumiem empagliflozīns un metformīns.

- Empagliflozīns bloķē nierēs esošo proteīnu ar nosaukumu nātrija-glikozes kotransportviela 2 (*sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2*). *SGLT2* traucē glikozes (asinīs esošā cukura) izdalīšanos ar urīnu, absorbējot glikozi atpakaļ asinīs, kad tās tiek filtrētas nierēs. Bloķējot šo proteīnu, zāles izraisa asinīs esošā cukura, nātrija (sāls) un ūdens izvadi ar urīnu. Tādējādi tiek pazemināts cukura līmenis asinīs, kas 2. tipa cukura diabēta dēļ Jums ir paaugstināts.
- Metformīns darbojas citādi un pazemina cukura līmeni asinīs, galvenokārt bloķējot glikozes izstrādi aknās.

Synjardy lieto papildus diētai un fiziskām aktivitātēm, lai ārstētu 2. tipa cukura diabētu pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 gadiem), kuriem, papildus lietojot metformīnu vienu pašu vai metformīnu un citas zāles, netiek nodrošināta pietiekama diabēta kontrole.

Synjardy var lietot arī kopā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai. Tās var būt iekšķīgi lietojamas vai injicējamas zāles, piemēram, insulīns.

Turklāt Synjardy var lietot kā alternatīvu empagliflozīna un metformīna lietošanai atsevišķu tablešu veidā. Lai izvairītos no pārdozēšanas, neturpiniet lietot empagliflozīna un metformīna tabletes atsevišķi, ja lietojat šīs zāles.

Ir svarīgi turpināt ievērot ārsta, farmaceita vai medmāsas ieteikto diētu un fizisko aktivitāšu plānu.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuru izraisa gan ģenētika, gan dzīvesveids. Ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, aizkuņģa dziedzeris neizstrādā pietiekami daudz insulīna, lai nodrošinātu glikozes līmeņa

kontroli asinīs, un organisms nespēj pilnvērtīgi izmantot tajā dabīgi izstrādāto insulīnu. Rezultāts ir augsta glikozes koncentrācija asinīs, kas var izraisīt, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un asinsrites pasliktināšanos ķermeņa locekļos.

2. Kas Jums jāzina pirms Synjardy lietošanas

Nelietojiet Synjardy šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret empagliflozīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt "Laktacidozes risks" tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par "ketonvielām", un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā.
- ja Jums ir bijusi diabētiskā prekoma;
- ja Jums ir smaga infekcija (piemēram, plaušas, bronhus vai nieres ietekmējoša infekcija). Smagas infekcijas var izraisīt nieru darbības traucējumus, kuri var radīt laktacidozes risku (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā");
- ja esat zaudējis daudz organismā esošā ūdens (atūdeņošanās), piemēram, ilgstošas vai smagas caurejas vai vairākkārtējas vemšanas dēļ. Organisma atūdeņošanās (dehidratācija) var izraisīt nieru darbības traucējumus, kuri var radīt laktacidozes risku (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā");
- ja Jums tiek ārstēta akūta sirds mazspēja vai nesen ir bijusi sirdslēkme, ir smagi asinsrites traucējumi (piemēram, „šoks”) vai apgrūtināta elpošana. Tas var izraisīt situāciju, ka nenotiek audu apgāde ar skābekli, kā rezultātā ir iespējama laktacidoze (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā");
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat pārāk daudz alkohola (katru dienu vai tikai reizēm) (skatīt punktu "Synjardy kopā ar alkoholu").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas un ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- par to, kā jārikojas, lai novērstu organisma atūdeņošanos;
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts — šī tipa diabēts parasti sākas jaunībā, un organisms neizstrādā insulīnu;
- ja Jūs novērojat strauju ķermeņa masas samazināšanos, sliktu dūšu vai vemšanu, sāpes kuņģī, pārmērīgas slāpes, ātru un dziļu elpošanu, dezorientāciju, neparastu miegainību vai nogurumu, salkanu elpas aromātu, saldu vai metālisku garšu mutē, kā arī neparastu urīna vai sviedru aromātu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var būt diabētiskās ketoacidozes pazīme – problēma, kas var rasties saistībā ar diabētu paaugstinātas ketonvielu koncentrācijas urīnā vai asinīs dēļ (tas ir redzams laboratorisko analīžu rezultātos). Diabētiskās ketoacidozes rašanās risks var tikt paaugstināts ilgstošas tukšas dūšas, pārmērīgas alkohola lietošanas, dehidratācijas vai pēkšņas insulīna devas samazināšanas gadījumā, kā arī lielāka insulīna daudzuma nepieciešamības gadījumā smagas operācijas vai slimības dēļ;
- ja Jums ir 75 vai vairāk gadi, jo zāļu izraisītā pastiprinātā urīna izvade var ietekmēt šķidrumu līdzsvaru organismā un palielināt organisma atūdeņošanās risku. Iespējamās pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības", Atūdeņošanās;
- ja Jums ir 85 vai vairāk gadi, jo Jūs nedrīkstat sākt lietot Synjardy;
- ja Jums ir nopietna nieru vai urīnceļu infekcija, kuru pavada drudzis. Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Synjardy līdz atlabšanai;

Laktacidozes riski

Synjardy var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Synjardy lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidrums uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Synjardy lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Synjardy procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Synjardy.

Ārstēšanas ar Synjardy laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Pēdu aprūpe

Tāpat kā visiem pacientiem ar cukura diabētu, ir svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas un ievērot visus pārējos Jūsu veselības aprūpes speciālista sniegtos norādījumus attiecībā uz pēdu aprūpi.

Glikoze urīnā

Ņemot vērā šo zāļu darbības mehānismu, Jums šo zāļu lietošanas laikā analizēs uzrādīsies, ka urīnā ir cukurs.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo lietošana šiem pacientiem nav pētīta.

Citas zāles un Synjardy

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Synjardy pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Synjardy.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Synjardy devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem), jo Synjardy var palielināt pārlietas šķidrums zaudēšanas risku. Ārsts var likt Jums pārtraukt lietot Synjardy. Iespējamās

pārliedza šķidrums zudums (organisma atūdeņošanās) pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības”;

- citas zāles, kuras samazina cukura daudzumu asinīs (insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu). Ārsts var samazināt šo citu zāļu devu, lai nepieļautu pārliedza cukura līmeņa asinīs samazināšanos (hipoglikēmiju);
- cimetidīnu (zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- bronhodilatatorus (bēta-2 agonistus), kurus lieto astmas ārstēšanai;
- kortikosteroīdus (iekšķīgi lietojamus, injicējamus vai inhalējamus), kurus lieto tādu slimību kā astmas un artrīta izraisītu iekaisumu ārstēšanai;
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu),
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem).
- spirtu saturošas zāles (skatīt apakšpunktu "Synjardy kopā ar alkoholu");
- jodu saturošas kontrastvielas (zāles, kuras lieto rentgenoloģisko izmeklējumu veikšanas laikā), skatīt punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

Synjardy kopā ar alkoholu

Synjardy terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Synjardy, ja esat stāvoklī. Nav zināms, vai šīs zāles kaitē nedzimušajam bērnam.

Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Nav zināms, vai empagliflozīns izdalās cilvēka pienā. Nelietojiet Synjardy, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Synjardy maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar zālēm, kuras sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, vai ar insulīnu, ir iespējama pārliedza cukura līmeņa samazināšanās asinīs (hipoglikēmija), kuras iespējamie simptomi ir drebuļi, svīšana un redzes traucējumi. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Synjardy lietošanas laikā Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus.

3. Kā lietot Synjardy

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Synjardy deva mainās atkarībā no Jūsu stāvokļa un pašreiz cukura diabēta ārstēšanai lietoto zāļu devām. Jūsu ārsts atbilstoši koriģēs Jums lietojamo devu un pastāstīs, kurš šo zāļu stiprums Jums jālieto.

Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā. Jūsu ārsts ārstēšanu ar Synjardy parasti uzsāks, parakstot tāda stipruma tabletes, kuras nodrošina tikpat daudz metformīna, cik Jūs lietojat pašlaik (850 mg vai 1000 mg divas reizes dienā), un mazāko empagliflozīna devu (5 mg divas reizes dienā). Ja Jūs jau lietojat abas zāles atsevišķi, ārsts ārstēšanu uzsāks ar Synjardy tabletēm, kuras nodrošina abas zāles tādā pašā daudzumā. Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var parakstīt mazāku devu.

Šo zāļu lietošana

- Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.
- Lai mazinātu sliktas dūšas iespējamību, lietojiet tabletes ēšanas laikā.
- Tablete jālieto iekšķīgi divas reizes dienā.

Ārsts var izrakstīt Synjardy kopā ar citām pret diabēta zālēm. Atcerieties, ka Jums jālieto visas zāles tā, kā norādījis Jūsu ārsts, lai sasniegtu labākos rezultātus Jūsu veselībai. Ārstam var būt jākorrigē Jums lietojamās devas, lai kontrolētu cukura līmeni Jūsu asinīs.

Diēta un fiziskā aktivitāte var palīdzēt organismam labāk izmantot asinīs esošo cukuru. Synjardy lietošanas laikā ir svarīgi turpināt ievērot ārsta noteikto diētu un fizisko aktivitāšu programmu.

Ja esat lietojis Synjardy vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Synjardy tabletes vairāk nekā noteikts, Jums ir iespējama laktacidoze. Laktacidozes simptomi ir nespecifiski (piemēram, ļoti slikta dūša, vemšana, sāpes kuņģī (ar muskuļu krampjiem), slikta vispārējā pašsajūta (ar izteiktu nogurumu) un apgrūtināta elpošana). Papildu simptomi ir pazemināta ķermeņa temperatūra un palēnināta sirdsdarbība. **Konstatējot jebko no minētā, var būt nepieciešama tūlītēja ārstēšana slimnīcā, jo laktacidoze var izraisīt komu. Nekavējoties pārtrauciet lietot šīs zāles un tūlīt sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu (skatīt 2. punktu). Paņemiet līdz šo zāļu iepakojumu.**

Ja esat aizmirsis lietot Synjardy

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja jau ir pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet zāļu lietošanu saskaņā ar parasto grafiku. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Synjardy

Nepārtrauciet lietot Synjardy bez ārsta ziņas. Pārtraucot lietot Synjardy, Jums var palielināties cukura daudzums asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir jebkura no šīm blakusparādībām:

Laktacidoze, sastopama ļoti reti (var -skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Synjardy var izraisīt ļoti retu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Synjardy lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.

Diabētiskā ketoacidoze, sastopama reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes ir šādas (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- paaugstināta ketonvielu koncentrācija urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes kuņģī;
- pārmērīgas slāpes;
- ātra un dziļa elpošana;
- dezorientācija;
- neparasta miegainība vai nogurums;
- salkans elpas aromāts, salda vai metāliska garša mutē vai neparasts urīna vai sviedru aromāts.

Minētais ir iespējams neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs rādītājiem. Jūsu ārsts var izlemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Synjardy.

Konstatējot tālāk minētās blakusparādības, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu:

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) - ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ja lietojat Synjardy kopā ar citām zālēm, kuras var izraisīt cukura daudzuma samazināšanos asinīs (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu), cukura daudzuma asinīs samazināšanās risks ir augstāks. Zema cukura līmeņa asinīs iespējamās pazīmes ir:

- drebuļi, svīšana, ļoti liela nemiera sajūta, ātra sirdsdarbība;
- pārlieks izsalkums, galvassāpes.

Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, konstatējot jebkuru no augšminētajām pazīmēm. Konstatējot zema cukura līmeņa asinīs simptomus, ēdiet glikozes tabletes, daudz cukura saturošu uzskodu vai dzeriet augļu sulu. Ja iespējams, izmēriet cukura daudzumu asinīs un atpūties.

Urīnceļu infekcija - bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Urīnceļu infekcijas pazīmes ir:

- dedzinoša sajūta urinējot;
- duļķains urīns;
- sāpes iegurnī vai sāpes mugura vidusdaļā (nieru infekcijas gadījumā).

Pēkšņa nepieciešamība urinēt vai biežāka urinēšana ir iespējamas sakarā ar Synjardy darbības mehānismu, taču tās var būt arī urīnceļu infekcijas pazīmes. Tādēļ, konstatējot šo simptomu pastiprināšanos, ir jākonsultējas ar ārstu.

Dehidratācija (organisma atūdeņošanās) - retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Dehidratācijas pazīmes nav specifiskas, bet var ietvert:

- netipiskas slāpes;
- apreibuma sajūta vai reibonis pieceļoties;
- gēbšana vai samaņas zudums.

Citas blakusparādības Synjardy lietošanas laikā

Ļoti bieži

- slikta dūša (nelabums), vemšana;
- caureja vai sāpes kuņģī;
- ēstgribas zudums.

Bieži

- rauga sēnīšu izraisīta dzimumorgānu infekcija (piena sēnīte);
- lielāks urīna tilpums nekā parasti vai biežāka nepieciešamība urinēt;
- nieze;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- slāpes;
- asins analīzes var uzrādīt asins tauku (holesterīna) līmeņa izmaiņas.

Retāk

- velkoša sajūta vai sāpes, iztukšojot urīnpūsli;
- asins analīzēs var rasties izmaiņas saistībā ar nieru darbību (kreatinīns vai urīnviela);
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu sarkano asins šūnu daudzumu (hematokrītu) Jūsu asinīs.

Ļoti reti

- samazināts B12 vitamīna daudzums asinīs;
- patoloģiski aknu darbības izmeklējumu rezultāti, aknu iekaisums (hepatīts);

- ādas apsārtums (eritēma) vai niezoši izsitumi (nātrene).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Synjardy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumus vai pazīmes, ka tas ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Synjardy satur

Aktīvās vielas ir empagliflozīns un metformīns.

Katra Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotā tablete (tablete) satur 5 mg empagliflozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotā tablete (tablete) satur 5 mg empagliflozīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotā tablete (tablete) satur 12,5 mg empagliflozīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotā tablete (tablete) satur 12,5 mg empagliflozīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Cita(-s) sastāvdaļa(-s) ir:

- Tabletes kodols — kukurūzas ciete, kopovidons, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts;
- Apvalks — hipromeloze, makrogols 400, titāna dioksīds (E171), talks.
Synjardy 5 mg/850 mg un Synjardy 5 mg/1000 mg tabletes satur arī dzelteno dzelzs oksīdu (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg un Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletes satur arī melno dzelzs oksīdu (E172) un sarkano dzelzs oksīdu (E172).

Synjardy ārējais izskats un iepakojums

Synjardy 5 mg/850 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenbaltas, ovālas, abpusēji izliektas. Tabletes vienā pusē ir "S5" un Boehringer Ingelheim logotips, bet otrā pusē ir "850". Tablete ir 19,2 mm gara un 9,4 mm plata.

Synjardy 5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes ir brūngandzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas. Tabletes vienā pusē ir "S5" un Boehringer Ingelheim logotips, bet otrā pusē ir "1000". Tablete ir 21,1 mm gara un 9,7 mm plata.

Synjardy 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes ir sārti baltas, ovālas, abpusēji izliektas. Tabletes vienā pusē ir "S12" un Boehringer Ingelheim logotips, bet otrā pusē ir "850". Tablete ir 19,2 mm gara un 9,4 mm plata.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes ir tumši brūnganvioletas, ovālas, abpusēji izliektas. Tabletes vienā pusē ir "S12" un Boehringer Ingelheim logotips, bet otrā pusē ir "1000". Tablete ir 21,1 mm gara un 9,7 mm plata.

Tabletes ir pieejamas PVH/PVDH/alumīnija, perforētos dozējamu vienību blisteros. Iepakojuma lielumi ir 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojumi, kuros ir 120 (2 iepakojumi pa 60 x 1), 180 (2 iepakojumi pa 90 x 1) un 200 (2 iepakojumi pa 100 x 1) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grieķija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitorus lieto vienlaikus ar diētu un fiziskām aktivitātēm pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai nu vienus pašus, vai kopā ar citiem pretdiabēta līdzekļiem.

2016. gada martā kanagliflozīna reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) informēja Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) par aptuveni divkārtīgu apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumu skaitu pieaugumu ar kanagliflozīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo RAĪ sponsorētā un notiekošā kardiovaskulāro (*CV*) notikumu pētījumā *CANVAS*. Turklāt, notiekoša nieru pētījuma *CANVAS-R* analīze salīdzinājumā ar pētījumam *CANVAS* līdzīgu populāciju uzrādīja nevienlīdzīgu amputācijas gadījumu skaitu.

Turklāt atbilstīgi *EMA* saņemtajai informācijai pētījumu *CANVAS* un *CANVAS-R* Neatkarīgā datu uzraudzības komiteja (*Independent Data Monitoring Committee — IDMC*), kura var piekļūt visiem atslepenotajiem kardiovaskulāro notikumu rezultātiem un drošības datiem, ieteica turpināt pētījumu, veikt pasākumus šī potenciālā riska mazināšanai un atbilstīgi informēt dalībniekus par risku.

2016. gada 15. aprīlī Eiropas Komisija ierosināja procedūru atbilstīgi Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantam; Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) pieprasīja novērtēt ietekmi uz kanagliflozīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, novērtēt, vai šī situācija ir raksturojama kā šo zāļu grupas problēma, un līdz 2017. gada 31. martam sniegt ieteikumus par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, jāatliek vai jāatsauc un vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai nodrošinātu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu.

2016. gada 2. maijā tika izlaista informācija tieši veselības aprūpes speciālistiem (*Direct Healthcare Professional Communication — DHPC*) par to, ka klīniskajā pētījumā ar kanagliflozīnu tika novērots divreiz lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaits; turklāt tika izcelta nepieciešamība informēt pacientus par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Šajā informācijā veselības aprūpes speciālistiem tika arī norādīts apsvērt terapijas pārtraukšanu pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju. Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka nevar izslēgt iespēju, ka šī iedarbība raksturīga visai zāļu grupai, jo visiem *SGLT2* inhibitoriem ir viens darbības mehānisms, nav zināms potenciālais mehānisms, kas rada paaugstinātu amputācijas risku, un šobrīd nav iespējams noteikt tikai kanagliflozīnu saturošām zālēm raksturīgu pamatcēloni. Rezultātā 2016. gada 6. jūlijā EK pieprasīja pagarināt pašreizējo procedūru, lai iekļautu visas *SGLT2* inhibitoru grupas reģistrētās zāles.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Apsverot visus pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka pieaugošā statistika par amputācijas gadījumiem pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* apstiprina paaugstināto amputācijas risku kanagliflozīnam; maz ticams, ka atšķirības starp amputācijas risku kanagliflozīnam salīdzinājumā ar placebo ir nejauša sakritība. *PRAC* arī uzskatīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā. *PRAC* arī uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un nevis citām tās pašas grupas zālēm. Šīs grupas zālēm ir viens darbības mehānisms, un nav noteikts mehānisms, kas būtu raksturīgs tieši kanagliflozīnam. Tāpēc joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir riska grupā.

PRAC norādīja, ka paaugstinātais amputācijas risks līdz šim ir novērots tikai kanagliflozīnam, bet viens liels kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījums (*DECLARE*) joprojām notiek dapagliflozīnam, un amputācijas gadījumi netika sistemātiski noteikti pabeigtajā lielajā kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumā, kas veikts empagliflozīnam (*EMPA-REG*). Tādējādi šobrīd nav iespējams noteikt, vai paaugstinātais amputācijas risks ir raksturīgs visai šai zāļu grupai. Tāpēc, apsverot visus iesniegtos datus atbilstīgi iepriekš norādītajam, *PRAC* secināja, ka iepriekš minēto zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva, bet uzskatīja, ka ir pamatotas izmaiņas zāļu aprakstā visiem apstiprinātajiem *SGLT2* inhibitoriem, pievienojot informāciju par apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku, kā arī riska pārvaldības plānā ir jāatspoguļo papildu farmakovigilances darbības. Pētījumus *CANVAS* un *CANVAS-R* un pētījumus *CREDENCE* un *DECLARE* plānots pabeigt

attiecīgi 2017. gadā un 2020. gadā. Šo pētījumu gala analīze pēc atslēpenošanas nodrošinās turpmāku informāciju par SGLT2 inhibitoru ieguvumu/risku, it īpaši apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru A pielikumā minētajām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto datu kopumu attiecībā uz apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku pacientiem, kuriem ārstēts 2. tipa cukura diabēts ar nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitoriem;
- *PRAC* uzskatīja, ka pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* iegūtie dati par amputāciju apstiprina, ka terapija ar kanagliflozīnu var radīt paaugstinātu apakšējo ekstremitāšu, it īpaši kājas pirksta, amputācijas risku;
- tāpat *PRAC* uzskatīja, ka joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir pakļauti šim riskam;
- *PRAC* uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un neattiektos uz citām tās pašas grupas zālēm;
- *PRAC* norādīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka risks var būt saistīts ar iespējamo šīs grupas zāļu iedarbību;
- tā kā nav nosakāmi specifiski riska faktori, izņemot vispārīgus amputācijas riska faktoros, kas ir iespējami attiecināmi uz konkrētajiem gadījumiem, *PRAC* ieteica informēt pacientus regulāri veikt profilaktisku pēdu kopšanu un uzturēt atbilstošu hidratāciju kā galveno nosacījumu amputācijas novēršanai;
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka visām A pielikumā minētajām zālēm zāļu aprakstā ir jāiekļauj apakšējo ekstremitāšu amputācijas risks, kā arī brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Kanagliflozīna brīdinājumā ir ietverta arī informācija, ka pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju, var sniegt ieteikumu apsvērt terapijas pārtraukšanu. Kanagliflozīna zāļu aprakstā kā blakusparādība tika iekļauta apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācija.
- *PRAC* arī uzskatīja, ka papildinformācija par amputācijas gadījumiem ir jāapkopo, izmantojot atbilstošas datu reģistrācijas veidlapas klīniskajiem pētījumiem, apsekošanas anketas par pēcreģistrācijas gadījumiem, bieži lietoto *MedDRA* vēlamo terminu sarakstus pazīmēm, kas liecina par vēlāk nepieciešamu amputāciju, kā arī atbilstošas lielu pētījumu, tostarp kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumu, metanalīzes. Visi riska pārvaldības plāni ir atbilstīgi jāatjauno, veicot atbilstošas izmaiņas, kas jāiesniedz ne vēlāk kā vienu mēnesi pēc Eiropas Komisijas lēmuma;

tādēļ *PRAC* secināja, ka A pielikumā minēto *SGLT2* inhibitoru saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja tiek veikti apstiprinātie grozījumi zāļu aprakstā un papildu farmakovigilances darbības tiek atspoguļotas riska pārvaldības plānā.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām iepriekš minētajām, A pielikumā iekļautajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

CHMP atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārējais secinājums

Rezultātā CHMP uzskata, ka *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja zāļu aprakstā veic iepriekš minētās izmaiņas.

Tādēļ CHMP iesaka veikt izmaiņas zāļu *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxiga*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* reģistrācijas apliecības noteikumos.