

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

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

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

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

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Synjardy skirtas II tipo cukriniu diabetu sergančių 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų gydymui dieta ir fiziniu krūviu papildyti, siekiant pagerinti glikemijos kontrolę:

- pacientams, kuriems vien didžiausia toleruojama metformino dozė glikemiją kontroliuoja nepakankamai;
- pacientams, kuriems metformino ir kitų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų, įskaitant insuliną, derinys glikemiją kontroliuoja nepakankamai (turimi duomenys apie įvairius derinius pateikiami 4.5 ir 5.1 skyriuose);
- pacientams, jau gydomiems empagliflozino ir metformino atskirų tablečių deriniu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

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

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

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

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas, dozės koreguoti nereikia. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai ar smarkiai (kreatinino klirensas < 60 ml/min) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyviems žmonės

Dėl veikimo mechanizmo pobūdžio susilpnėjus inkstų funkcijai sumažėja empagliflozino veiksmingumas. Kadangi metforminas išskiriamas per inkstus, o senyviems pacientams labiau tikėtinas inkstų funkcijos susilpnėjimas, šiems pacientams Synjardy reikia vartoti atsargiai. Būtina

sekti inkstų funkciją, kad būtų išvengta su metformino vartojimu susijusios laktatinės acidozės, ypač senyviems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Reikia atsižvelgti į padidėjusį hipovolemijos pavojų 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). 85 metų ir vyresnių pacientų gydymo empaglifloziniu patirtis yra ribota, todėl šios populiacijos pradėti gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

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

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Diabetinė ketoacidozė, diabetinė prekoma.
- Inkstų nepakankamumas arba inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 60 ml/min).
- Ūmios būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidracija, sunki infekcija, šokas.
- Liga, galinti sukelti audinių hipoksiją (ypač ūmi liga ar lėtinės ligos pablogėjimas), pvz., dekompenсуotas širdies arba kvėpavimo nepakankamumas, nesenas miokardo infarktas, šokas.
- Kepenų funkcijos sutrikimas, ūmus apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Synjardy turi būti nevartojamas I tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Diabetinė ketoacidozė

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė yra labai reta, bet sunki (didelis mirtingumas nesuteikus skubaus gydymo) metabolinė komplikacija, kuri gali pasireikšti dėl metformino kaupimosi. Metforminu gydomiems pacientams pastebėti laktatinės acidozės atvejai visų pirma pasitaikė tiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo inkstų nepakankamumas ar ūmus inkstų funkcijos pablogėjimas. Ypatingas atsargumas būtinas aplinkybėmis, kuriomis inkstų funkcija gali sutrikti, pvz., esant dehidracijai (smarkus viduriavimas ar vėmimas) ar pradėjus gydyti antihipertenziniais vaistinėmis preparatais arba diuretikais bei nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU). Esant išvardytoms ūminėms būklėms metformino vartojimą reikia laikinai nutraukti.

Norint išvengti laktatinės acidozės reikia atsižvelgti ir į kitus susijusius rizikos veiksnius, pvz., blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas, ketozė, ilgalaikis pasninkavimas, besaikis alkoholio vartojimas, kepenų sutrikimas ir bet kokios su hipoksija susijusios būklės (pvz., dekompenсуotas širdies nepakankamumas, ūmus miokardo infarktas) (žr. 4.3 skyrių).

Atsiradus nespecifinių požymių, kaip antai raumenų spazmai, virškinimo sutrikimas, pvz., pilvo skausmas ir sunki astenija, būtina pagalvoti apie laktatinės acidozės pavojų. Pacientus reikia perspėti, kad, atsiradus tokiems požymiams, nedelsdami apie juos praneštų savo gydytojams, ypač jei jie anksčiau gerai toleravo Synjardy. Reikia nutraukti Synjardy vartojimą, bent laikinai, kol paaiškės situacija. Nuspręsti, ar vėl pradėti vartoti Synjardy, reikia individualiai atsižvelgus į naudos / rizikos santykį bei inkstų funkciją.

Diagnozė

Laktatinei acidozei yra būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas ir hipotermija, paskui koma. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra kraujo pH sumažėjimas, didesnis negu 5 mmol/l laktato kiekis kraujo plazmoje, anijoninio tarpo ir laktato / piruvato santykio padidėjimas. Laktatinės acidozės atveju pacientą reikia nedelsiant hospitalizuoti (žr. 4.9 skyrių).

Gydytojai turi perspėti pacientus apie laktatinės acidozės pavojų ir simptomus.

Sutrikusi inkstų funkcija

Dėl empagliflozino veikimo mechanizmo inkstų funkcijos susilpnėjimas lems empagliflozino veiksmingumo sumažėjimą. Metforminas išskiriamas pro inkstus. Taigi kreatinino kiekį kraujo serume reikia pamatuoti prieš pradėdant gydymą ir paskui reguliariai:

- bent kartą per metus pacientams, kurių inkstų funkcija normali;
- mažiausiai 2–4 kartus per metus pacientams, kurių kreatinino kiekis kraujo serume siekia viršutinę normos ribą, ir senyviems pacientams.

Senyviems pacientams inkstų funkcijos susilpnėjimas yra dažnas ir besimptomis. Specialus atsargumas būtinas tais atvejais, kai gali sutrikti inkstų funkcija, pavyzdžiui, dehidracijos atveju,

pradedant gydyti antihipertenziniais vaistiniais preparatais arba diuretikais bei pradedant gydyti nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU).

Šiais atvejais rekomenduojama prieš pradedant gydyti Synjardy patikrinti ir inkstų funkciją.

Širdies funkcija

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

Kepenų pažeidimas

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

Kontrastinių medžiagų, kuriose yra jodo, vartojimas

Rentgenologinių tyrimų metu kontrastinių medžiagų, kuriose yra jodo, suleidimas į kraujagyslę gali sukelti inkstų nepakankamumą. Tai gali sukelti metformino kaupimąsi ir laktatinės acidozės riziką. Todėl šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti prieš tyrimą ar jo metu ir vartojimą galima atnaujinti ne anksčiau kaip po 48 val. ir tik tuo atveju, jei buvo iš naujo buvo iširta inkstų funkcija ir nustatyta, kad ji nėra daugiau pakenkta (žr. 4.5 skyrių).

Operacija

Kadangi šiame vaistiniame preparate yra metformino, gydymą juo reikia nutraukti likus 48 val. iki planinės operacijos, atliekamos taikant bendrąją, spinalinę ar periduralinę nejautrą. Gydymą vėl pradėti galima ne anksčiau kaip po 48 val. po operacijos ir tik tuo atveju, jei iš naujo buvo iširta inkstų funkcija ir rasta, kad ji yra normali.

Hipovolemijos pavojus

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

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

Šlapimo takų infekcinės ligos

Bendras šlapimo takų infekcinių ligų, nustatytų kaip nepageidaujami reiškiniai, dažnis pacientams, gydytiems 10 mg empagliflozino doze metformino fone, buvo didesnis nei vartojusiems placebo ar 25 mg empagliflozino dozę metformino fone (žr. 4.8 skyrių). Komplikuotų šlapimo takų infekcinių ligų (pvz., pielonefrito ar urosepsio) dažnis pacientams, gydytiems empagliflozinu ar vartojusiems placebo, buvo panašus. Vis dėlto pacientams, kuriems pasireiškė komplikuotos šlapimo takų infekcinės ligos, reikia apsvarstyti galimybę laikinai pertraukti gydymą.

Senyvi žmonės

Empagliflozino poveikis gliukozės išskyrimui su šlapimu yra susijęs su osmosine diureze, kuri gali veikti hidracijos būklę. 75 metų ir vyresniems pacientams skysčio netekimo rizika gali būti didesnė. 85 metų ir vyresnių pacientų gydymo patirtis yra ribota. Pradėti gydymą šioje populiacijoje nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Širdies nepakankamumas

I-II klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją širdies nepakankamumu sergančių pacientų gydymo patirtis yra ribota, III-IV NYHA klasės širdies nepakankamumu sergančių ligonių gydymo empaglifloziniu klinikinių tyrimų neatlikta.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Empagliflozinas

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

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

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

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

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis empagliflozinui

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

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

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

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

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

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

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

Empagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

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

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

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

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

Metforminas

Nerekomenduojami deriniai

Ūminės intoksikacijos alkoholiu (ypač nepavalgius, blogos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo dėl veikliosios medžiagos metformino atveju) metu padidėja laktatinės acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholį ir vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra alkoholio.

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

Rentgenologinių tyrimų metu kontrastinių medžiagų, kuriose yra jodo, suleidimas į kraujagyslę gali sukelti inkstų nepakankamumą ir susijusį metformino kaupimąsi bei laktatinės acidozės riziką. Todėl šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti prieš tyrimą ar jo metu ir vartojimą galima atnaujinti ne anksčiau kaip po 48 val. ir tik tuo atveju, jei buvo iš naujo iširta inkstų funkcija ir rasta, kad ji nėra daugiau pakenkta (žr. 4.4 skyrių).

Deriniai, kuriais gydant reikia imtis atsargumo priemonių

Gliukokortikoidams (vartojamiems sistemineiškai ar lokaliai), beta 2 receptorių agonistams ir diuretikams būdingas vidinis hiperglikeminis aktyvumas. Apie tai reikia informuoti pacientą ir dažniau matuoti gliukozės kiekį kraujyje, ypač gydymo šiais vaistiniais preparatais pradžioje. Gydant kitais vaistiniais preparatais ir jų vartojimą nutraukus, prirėkus turi būti koreguojama antihiperglikeminių vaistinių preparatų dozė.

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Žindymas

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

Šis vaistinis preparatas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikiniuose tyrimuose, skirtuose įvertinti empagliflozino, pridėto prie metformino, saugumą, dalyvavo 7 052 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu. Iš jų 4 740 pacientų buvo gydyti empaglifloziniu, pridėtu prie metformino.

Placebu kontroliuojamuose dvigubai koduotuose 18–24 savaičių ekspozicijos tyrimuose dalyvavo 3 456 pacientai, iš kurių 1 271 pacientas vartojo 10 mg empagliflozino dozę, pridėtą prie metformino, 1 259 pacientai – 25 mg empagliflozino dozę, pridėtą prie metformino. Dažniausiai pastebėti nepageidaujami reiškiniai klinikiniuose tyrimuose buvo hipoglikemija (derinant su insulinu ir / ar sulfonilurėjos deriniu), šlapimo takų infekcinė liga, lyties organų infekcinės ligos ir padažnėjęs

šlapinimasis (žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Klinikinių tyrimų metu papildomų empagliflozino, pridėto prie metformino, nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta, palyginti su atskirų komponentų nepageidajamu poveikiu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos placebo kontroliuojamų tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokia lyties organų infekcinė liga ^{1,2} Šlapimo takų infekcinė liga ^{1,2}			
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hipoglikemija (kai kartu buvo vartojamas sulfonilurėjos darinys arba insulinas) ¹			Diabetinė ketoacidozė ^a ^b	Laktatinė acidozė ³ Vitamino B ₁₂ stoka ^{3,4}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Skonio sutrikimas ³			
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			Hipovolemija ^{1,2}		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Virškinimo trakto simptomai ^{3,5}				
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>					Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys ³ Hepatitas ³
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Niežulys (generalizuotas)			Eritema ³ Dilgėlinė ³
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Padažnėjęs šlapinimasis ^{1,2}	Dizurija ²		

¹ Papildoma informacija pateikta toliau esančiuose poskyriuose

² Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant monoterapiją empaglifloziniu

³ Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant monoterapiją metforminu

⁴ Ilgalaikis gydymas metforminu buvo susijęs su vitamino B₁₂ absorbcijos sumažėjimu, kuris labai retai gali sukelti kliniškai reikšmingą vitamino B₁₂ stoką (pvz., megaloblastinę anemiją)

⁵ Virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas, dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugumoje atvejų praeina savaime.

^a gauta po vaistinio preparato registracijos

^b žr. 4.4 skyrių

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Atitinkamų tyrimų metu hipoglikemijos dažnis priklausė nuo foninio gydymo.

Bendra hipoglikemija

Hipoglikemijos reiškinų dažnis buvo panašus vartojusiems prieš metformino pridėtą empaglifloziną ar placebo. Pastebėtas dažnio padidėjimas, vartojant empaglifloziną, pridėtą prieš metformino ir sulfonilurėjos darinio (10 mg empagliflozino: 16,1%, 25 mg empagliflozino: 11,5%, placebo: 8,4%), arba pridėtą prieš metformino ir insulino (10 mg empagliflozino: 31,3%, 25 mg empagliflozino: 36,2%, placebo: 34,7%).

Didesnė hipoglikemija (hipoglikemija, reikalaujanti pagalbos)

Sunkios hipoglikemijos dažnis buvo nedidelis (< 1% pacientų) ir panašus vartojusiems prieš metformino pridėtą empaglifloziną ar placebo. Sunki hipoglikemija pasireiškė 0,5%, 0% ir 0,5% pacientų, vartojusiems prieš metformino pridėtą 10 mg empagliflozino dozę, 25 mg empagliflozino dozę ar placebo atitinkamai. Sunki hipoglikemija nepasireiškė nė vienam pacientui, vartojusiam derinį su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu.

Šlapimo takų infekcinės ligos

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

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

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

Padažnėjęs šlapinimasis

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

Hipovolemija

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Empagliflozinas

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

Metforminas

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

Gydymas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Empagliflozinas

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

Empagliflozinas, sumažindamas gliukozės reabsorbciją inkstuose, pagerina gliukemijos kontrolę pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu. Gliukozės kiekis, kurį inkstai pašalina šiuo

mechanizmu, priklauso nuo gliukozės koncentracijos kraujyje ir GFG. SGLT2 slopinimas pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, sukelia gliukozės pertekliaus išskyrimą su šlapimu.

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

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

Metforminas

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

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

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

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina visų iki šiol žinomų rūšių gliukozės membraninių nešiklių (GLUT) nešimo pajėgumą.

Žmonėms, metforminas nepriklausomai nuo poveikio glikemijai sukelia palankų poveikį lipidų metabolizmui. Tai buvo įrodyta kontroliuojamų, vidutinės trukmės ar ilgalaikių klinikinių tyrimų metu vartojant terapines dozes: metforminas sumažino bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų kiekius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

7-uose dvigubai koduotuose, placebo ir veikliuoju preparatu kontroliuojamuose mažiausiai 24 savaitių trukmės tyrimuose dalyvavo iš viso 4 704 pacientai, iš kurių 1 109 pacientai vartojo 10 mg empagliflozino dozę ir 1 863 pacientai – 25 mg empagliflozino dozę gydymui metforminu papildyti. Iš jų iš viso 530 pacientams gydymas metformino ir insulino deriniu buvo papildytas empaglifloziniu: 266 šių pacientų buvo gydomi 10 mg empagliflozino doze, 264 – 25 mg empagliflozino doze.

Empaglifloziną derinant su metforminu, vartojamu su kitais antidiabetiniais vaistinėmis preparatais (pioglitazonu, sulfonilurėjos dariniais, DPP-4 inhibitoriais ir insulinu) arba be jų, kliniškai reikšmingai sumažėjo HbA1c kiekis, gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GKKN), kūno svoris ir sistolinis bei diastolinis kraujospūdis. Gydant 25 mg empagliflozino doze, palyginti su 10 mg empagliflozino doze ir placebo, didesnei daliai pacientų HbA1c kiekis tapo tikslinis mažesnis kaip 7% ir mažesniams pacientams reikėjo gelbstimosios glikemijos kontrolės. Gydant empaglifloziniu, 75 metų ir vyresniems pacientams HbA1c kiekio sumažėjimas skaičiumi buvo mažesnis. Didesnis pradinis HbA1c kiekis buvo susijęs su didesniu HbA1c kiekio sumažėjimu.

Empagliflozino vartojimas gydymui metforminu, sulfonilurėjos dariniu ir pioglitazonu papildyti
Empagliflozinu, palyginti su placebo, papildžius gydymą metforminu, metforminu ir sulfonilurėjos dariniu ar pioglitazonu ir metforminu, statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) sumažėjo HbA1c kiekis ir kūno svoris (2-ojilentelė), be to, kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius, sistolinis ir diastolinis kraujospūdziai.

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

2 lentelė. 24 savaičių placebo kontroliuojamų tyrimų veiksmingumo rezultatai

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

Pokytis, palyginti su pradiniu ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Skirtumas, palyginti su placebo ¹ (PI 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,5)
N	225	225	216
SKS (mmHg)²			
Pradinis (vidurkis)	128,8	128,7	129,3
Pokytis, palyginti su pradiniu ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Skirtumas, palyginti su placebo ¹ (PI 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4, -0,2)
Gydymo pioglitazonu + metforminas papildymas^b			
	Placebas	Empagliflozinas	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c kiekis (%)			
Pradinis (vidurkis)	8,15	8,07	8,1
Pokytis, palyginti su pradiniu ¹	-0,11	-0,55	-0,7
Skirtumas, palyginti su placebo ¹ (97,5% PI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,6* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Pacientai (%), kurių HbA1c kiekis tapo < 7% ir kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7%²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Kūno svoris (kg)			
Pradinis (vidurkis)	79,45	79,44	80,98
Pokytis, palyginti su pradiniu ¹	0,4	-1,74	-1,59
Skirtumas, palyginti su placebo ¹ (97,5% PI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
SKS (mmHg)^{2, 3}			
Pradinis (vidurkis)	125,5	126,3	126,3
Pokytis, palyginti su pradiniu ¹	0,8	-3,5	-3,3
Skirtumas, palyginti su placebo ¹ (95% PI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Visas analizės rinkinys (angl.FAS), naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (angl. LOCF) duomenis prieš gelbstimąjį glikemijos gydymą

^b Pacientų, kuriems buvo taikomas papildomas foninis gydymas metforminu, pogrupio analizė (FAS, LOCF)

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklaus patvirtinamojo tyrimo procedūros dalis

³ LOCF reikšmės patikrintos po antihipertenzinių gelbstimųjų priemonių naudojimo

* p reikšmė < 0,0001

**p reikšmė < 0,01

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

Tyrimo, kuriuo buvo lygintas 25 mg empagliflozino dozės, palyginti su glimepiridu (mažesnė negu 4 mg paros dozė) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymas vien metforminu glikemiją kontroliavo nepakankamai, metu kasdien vartojamas empagliflozinas lėmė didesnę HbA1c kiekio sumažėjimą (3 lentelė) ir kliniškai reikšmingą gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius (GKKN) sumažėjimą. Kasdieninis empagliflozino, palyginti su glimepiridu, vartojimas sąlygojo statistiškai reikšmingą kūno svorio, sistolinio bei diastolinio kraujospūdžių sumažėjimą ir statistiškai reikšmingai mažesnę pacientų dalį, kuriai atsirado hipoglikemijos reiškinių (2,5% gydytų empagliflozinu ir 24,2% gydytų glimepiridu, $p < 0,0001$).

3 lentelė. Veikliuoju preparatu kontroliuojamo tyrimo, kurio metu empagliflozino veiksmingumas buvo lygintas su glimepirido veiksmingumu tuo atveju, kai jais buvo papildytas gydymas metforminu, 104 savaitės^a rezultatai

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

^a Visas analizės rinkinys (FAS) naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš gelbstimąjį glikemijos gydymą

^b Iki 4 mg glimepirido

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklios patvirtinamojo tikrinimo procedūros rezultatas

³ LOCF reikšmės patikrintos po antihipertenzinių gelbstimųjų priemonių naudojimo

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

** p reikšmė $< 0,0001$

Gydymo insulinu papildymas

Gydymo kelis kartus per parą vartojamu insulinu papildymas empagliflozinu

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

18-tą savaitę empagliflozinas, palyginti su placebo, statistiškai reikšmingas sumažino HbA1c kiekį (4 lentelė).

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

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

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

^a Pacientų, kuriems buvo taikomas papildomas foninis gydymas metforminu, pogrupio analizė (FAS, LOCF)

^b Pacientų, kuriems buvo taikomas papildomas foninis gydymas metforminu, pogrupio analizė (PPS-Completers, LOCF)

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas kaip nuoseklios patvirtinamojo tikrinimo procedūros rezultatas

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

* p vertė ≤ 0,0005

** p vertė < 0,005

Gydymo baziniu insulinu papildymas empagliflozinu

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

18-tą savaitę empagliflozinas statistiškai reikšmingas sumažino HbA1c kiekį. Empagliflozinu, palyginti su placebo, gydytų pacientų, kurių pradinis HbA1c kiekis buvo ≥ 7% ir kurių HbA1c kiekis tapo tikslinis < 7%, procentas buvo didesnis (5 lentelė).

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

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

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

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

¹ vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

* p reikšmė < 0,0001

** p reikšmė ≤ 0,025

Gydymo metforminu papildymas empagliflozinu ir linagliptinu

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

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

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

Širdies ir kraujagyslių saugumas

12-os antros ir trečios fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 10 036 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, metu gautų nepriklausomai pripažintų kardiovaskulinių reiškinių iš anksto apibrėžtos perspektyvinės metaanalizės duomenimis, empagliflozinas širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos nedidina.

Gliukozės kiekis kraujyje praėjus 2 valandoms po valgio

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

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

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

Kūno svoris

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

Kraujospūdis

Empagliflozino veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami 12 savaičių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu su pacientais, kuriems nustatytas II tipo cukrinis diabetas ir didelis kraujospūdis, vartojančiais įvairių vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto ir ne daugiau nei 2 antihipertenzinius vaistinius preparatus. Gydytas kartą per parą vartojamu empaglifloziniu lėmė statistiškai reikšmingą HbA1c kiekio ir vidutinio paros sistolinio bei diastolinio kraujospūdžių, pamatuotų ambulatorijoje, sumažėjimą (6 lentelė). Gydytas empaglifloziniu, sumažėjo SKS ir DKS, išmatuoti sėdint.

6 lentelė. Empagliflozino veiksmingumo II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių kraujospūdis nekontroliuojamas, rezultatai 12-tą savaitę^a placebo kontroliuojamo tyrimo metu

	Placebas	Empagliflozinas	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c kiekis (%) 12-tą savaitę¹			
Pradinis (vidurkis)	7,9	7,87	7,92
Pokytis, palyginti su pradiniu ²	0,03	-0,59	-0,62
Skirtumas, palyginti su placebo ¹ (95% PI) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
Paros SKS 12-tą savaitę³			
Pradinis (vidurkis)	131,72	131,34	131,18
Pokytis, palyginti su pradiniu ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Skirtumas, palyginti su placebo ⁴ (95% PI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,5, -2,83)
Paros DKS 12-tą savaitę³			
Pradinis (vidurkis)	75,16	75,13	74,64
Pokytis, palyginti su pradiniu ⁵	0,32	-1,04	-1,4
Skirtumas, palyginti su placebo ⁵ (95% PI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Visas analizės rinkinys (FAS)

¹ LOCF, reikšmės, patikrintos po taikyto gelbstimojo antidiabetinio gydymo

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

³ LOCF, reikšmės, patikrintos po gelbstimojo antidiabetinio gydymo arba gelbstimojo antihipertenzinio gydymo pakeitimo

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

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

* p reikšmė < 0,0001

** p reikšmė < 0,001

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

Metforminas

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

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Synjardy

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

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

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

Empagliflozinas

Absorbcija

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

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

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

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Kūno masės indeksas

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kūno masės indeksas kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino farmakokinetikai neturi. Šioje analizėje apskaičiuotas AUC buvo 5,82%, 10,4%, ir 17,3% mažesnis tiriamiesiems, kurių kūno masės indeksas (KMI) buvo atitinkamai 30, 35, ir 45 kg/m², palyginti su tiriamaisiais, kurių kūno masės indeksas buvo 25 kg/m².

Lytis

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

Rasė

Populiacijos farmakokinetikos analizės metu apskaičiuotas AUC azijiečiams, kurių kūno masės indeksas 25 kg/m², buvo 13,5% didesnis, palyginti su ne azijiečiais, kurių kūno masės indeksas 25 kg/m².

Senyvi žmonės

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

Vaikų populiacija

Empagliflozino farmakokinetikos vaikų ir paauglių organizme tyrimų neatlikta.

Metforminas

Absorbicija

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

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

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

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

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Empagliflozinas ir metforminas

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

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

Empagliflozinas

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

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

Empagliflozinas nėra genotoksiškas.

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

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

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

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

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

Metforminas

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

Kukurūzų krakmolos

Kopovidonas (K-vertė nominaliai 28)

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė

Makrogolis (400)

Titano dioksidas (E171)

Talkas

Geltonasis geležies oksidas (E172)

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

Tabletės šerdis

Kukurūzų krakmolos

Kopovidonas (K-vertė nominaliai 28)

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė

Makrogolis (400)

Titano dioksidas (E171)

Talkas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PVDC / aliuminio perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės.

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

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

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012
EU/1/15/1003/013
EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

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

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

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gegužės 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 5 mg/850 mg

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synjardy 5 mg/850 mg tabletės
Empagliflozinum/Metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE –
5 mg/850 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 5 mg/1 000 mg

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 5 mg/1 000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Synjardy ir kam jis vartojamas

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

- Empagliflozinas veikia inkstuose blokuodamas baltymą, vadinamą nuo natrio priklausomu gliukozės nešikliu 2 (angl. SGLT2). SGLT2 neleidžia pašalinti gliukozės (cukrus kraujyje) su šlapimu, absorbuodamas gliukozę į kraują kraujo filtracijos inkstuose metu. Blokuodamas šį baltymą, vaistas sukelia gliukozės (cukrus kraujyje) pašalinimą su šlapimu. Tai padeda sumažinti cukraus kiekį kraujyje, kuris yra per didelis pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu.
- Metforminas mažina cukraus kiekį kraujyje daugiausia slopindamas gliukozės gamybą kepenyse.

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

Synjardy taip pat galima vartoti kartu su kitais vaistais. Tai gali būti kiti per burną vartojami vaistai arba leidžiamasis insulinas.

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

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

Kas yra II tipo cukrinis diabetas?

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Synjardy

Synjardy vartoti negalima:

- jeigu yra alergija empagliflozinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei Jūsų cukrinis diabetas nėra kontroliuojamas, pvz., pasireiškia sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pykinimas, vėmimas, dehidracija, greitas svorio kritimas ar ketoacidozė. Ketoacidozė yra tokia būklė, kai kraujyje susikaupia medžiagų, vadinamų ketoniniais kūnais, ir tai gali privesti prie diabetinės prekomos. Simptomai yra greitas svorio kritimas, pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas ar neįprastas vaisių kvapas iškvepiant;
- jeigu Jums pasireiškė diabetinė prekoma;
- jeigu yra inkstų sutrikimų;
- jei sergate sunkia infekcine liga, kuri pažeidžia plaučius, bronchų sistemą ar inkstus. Sunkios infekcinės ligos gali pakenkti inkstus ir dėl to jums gali kilti laktatinės acidozės pavojus (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu netekote daug organizmo vandens (pasireiškė dehidracija), pvz., dėl ilgalaikio ar smarkaus viduriavimo, ar jei kelis kartus iš eilės vėmėte. Dehidracija gali privesti prie inkstų pakenkimo, kas gali sukelti laktatinės acidozės pavojų (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu neseniai buvote gydomi nuo ūmaus širdies nepakankamumo arba neseniai patyrėte širdies priepuolį, arba jeigu Jums yra sunkus kraujotakos sutrikimas, pvz., šokas, ar kvėpavimo pasunkėjimas. Tai gali sąlygoti nepakankamą audinių aprūpinimą deguonimi, kas gali sukelti laktatinės acidozės pavojų (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu yra kepenų sutrikimų;
- jei per daug geriate alkoholio, nesvarbu ar kiekvieną dieną ar tik laikas nuo laiko (žr. poskyrį „Synjardy vartojimas su alkoholiu“).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

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

- jei sergate I tipo cukriniu diabetu – šio tipo cukrinis diabetas paprastai prasideda jauname amžiuje, kai organizmas visiškai negamina insulino;
- jeigu atsirado greitas svorio netekimas, pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, smarkus troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salstelėjęs (acetono) kvapas iškvepiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas nedelsdami susisieki su gydytoju ar kreipkitės į arčiausią ligoninę. Šie simptomai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ – galimos diabeto komplikacijos dėl Jūsų šlapime ar kraujyje padidėjusio „ketoninių kūnų“ kiekio, nustatomo laboratoriniais tyrimais, – požymis. Diabetinės ketoacidozės atsiradimo rizika gali padidėti dėl ilgo nevalgymo, per gausaus alkoholio vartojimo, skysčių netekimo, staigaus insulino dozės sumažinimo ar dėl didesnio insulino poreikio ryšium su didesne operacija ar sunkia liga.
- jei esate 75 metų ar vyresnis, nes vaisto sukeltas šlapimo išskyrimo padidėjimas veikti skysčio pusiausvyrą Jūsų organizme ir didinti dehidracijos riziką. Galimi požymiai yra išvardyti 4 skyriaus „Galimas šalutinis poveikis“ poskyryje „Dehidracija“;
- jei esate 85 metų ar vyresnis, nes Jums negalima pradėti vartoti Synjardy;
- jeigu Jus pykina, viduriuojate ar karščiuojate arba jeigu negalite gerti ar valgyti. Šios būklės gali sukelti dehidraciją. Tokiu atveju gydytojas gali paprašyti nutraukti Synjardy vartojimą, kol praeis šie simptomai, kad būtų išvengta per didelio kiekio skysčio netekimo;

- jeigu sergate sunkia infekcine inkstų ar šlapimo takų liga, susijusia su karščiavimu. Gydytojas gali paprašyti nutraukti Synjardy vartojimą, kol pasveiksite;
- jei atliekant rentgenologinį tyrimą ar skenavimą, Jums reikės suleisti kontrastinę medžiagą, kurioje yra jodo. Turite apie tai pasakyti savo gydytojui ir nustoti vartoti šį vaistą tam tikru laikotarpiu prieš rentgenologinį tyrimą ar jo metu ir 2 ar daugiau dienų po tyrimo, priklausomai nuo Jūsų inkstų būklės. Jodo turinčių kontrastinių preparatų vartojimas gali susilpninti inkstų funkciją ir padidinti metformino šalutinio poveikio riziką. Paklauskite gydytojo, kada galėsite vėl pradėti savo gydymą;
- jei Jums bus atliekama operacija, sukėlus nejautrą. Turite nustoti vartoti Synjardy likus bent 48 valandoms iki planinės operacijos, atliekamos sukėlus bendrąją nejautrą, ir nevartoti mažiausiai 48 val. po operacijos. Anestezija gali padidinti metformino šalutinio poveikio riziką. Laikykitės savo gydytojo nurodymų, kada nustoti ir vėl pradėti vartoti vaistą.

Atkreipkite dėmesį į šį ypatingą laktatinės acidozės pavojų.

Synjardy dėl metformino komponento gali sąlygoti labai retą, bet labai sunkią komplikaciją, vadinamą laktatine acidoze, ypač, jei Jūsų inkstų veikla yra sutrikusi. Laktatinės acidozės pasireiškimo pavojus padidėja, jei cukrinis diabetas nekontroliuojamas, ilgą laiką pasninkavus, vartojant alkoholį, sumažėjus kūno skysčiams (dehidracija) dėl smarkaus viduriavimo ar vėmimo, esant kepenų sutrikimui ir bet kokioms būklėms, kai kuri nors kūno vieta nepakankamai aprūpinama deguonimi (pvz., sergant ūimomis sunkiomis širdies ligomis).

Svarbu, kad laikytumėtės nurodymų dėl vaistų vartojimo, dietos ir reguliarios fizinės mankštos, nes tai gali sumažinti laktatinės acidozės pavojų.

Laktatinės acidozės pradžia gali būti vos pastebima ir simptomai nebūdingi, pvz., vėmimas, pilvo skausmas su raumenų spazmais, bendra bloga savijauta ir didelis nuovargis bei kvėpavimo sunkumas. Kiti simptomai yra sumažėjusi kūno temperatūra ir širdies plakimas. **Jei Jums pasireiškė kurie nors iš šių simptomų, turite nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos, nes laktatinė acidozė gali privesti prie komos. Tuoj pat nustokite vartoję Synjardy ir nedelsdami susisieki su gydytoju ar kreipkitės į arčiausią ligoninę.**

Inkstų funkcija

Prieš pradėdant vartoti šį vaistą ir kol jį vartosite bus tiriama Jūsų inkstų funkcija, atliekant kraujo tyrimą.

Gliukoze šlapime

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Synjardy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistų, vartojamų vandeniui iš Jūsų organizmo šalinti (diuretikai), nes vartojant Synjardy gali padidėti per didelio skysčių netekimo pavojus. Tokiu atveju gydytojas gali paprašyti nutraukti Synjardy vartojimą. Galimi per didelio kiekio organizmo skysčių netekimo požymiai yra išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“;
- kitų cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų, pvz., insulino ar sulfonilurėjos darinių. Gydytojas galbūt norės sumažinti šių kitų vaistų dozę, kad Jums per daug nesumažėtų cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- cimetidino (vaistas, vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti);
- bronchų plečiamųjų vaistų (beta 2 receptorių agonistų), vartojamų astmai gydyti;
- kortikosteroidų (geriamųjų, leidžiamų ar įkvepiamų), kurie vartojami uždegimui, sergant tokiomis ligomis, kaip astma ir artritas, gydyti;
- vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio (žr. skyrių „Synjardy vartojimas su alkoholiu“);

- kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo (vaistai, vartojami atliekant rentgenologinius tyrimus, žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Synjardy vartojimas su alkoholiu

Pavartojus per daug alkoholio, (ypač nepavalius, blogos mitybos ar kepenų ligos atveju), padidėja laktatinės acidozės rizika. Todėl vartodami Synjardy venkite alkoholio ir vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Synjardy gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

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

3. Kaip vartoti Synjardy

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

Kiek vartoti

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

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

Kaip šį vaistą vartoti

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

Gydytojas gali skirti Synjardy vartoti kartu su kitu vaistu nuo cukrinio diabeto. Nepamirškite visus vaistus vartoti taip, kaip nurodė gydytojas, kad gydymo rezultatai Jūsų sveikatai būtų geriausi. Gydytojui gali prireikti pritaikyti dozę, kad kontroliuotų gliukozės kiekį kraujyje.

Dieta ir mankšta gali padėti organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Vartojant Synjardy, svarbu toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl dietos ir mankštos.

Ką daryti pavartojus per didelę Synjardy dozę?

Jei Synjardy tablečių išgėrėte daugiau negu turėtumėte, Jums gali pasireikšti laktatinė acidozė. Laktatinės acidozės simptomai nebūdingi, pvz., labai didelis pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas su raumenų spazmais, bendra bloga savijauta ir didelis nuovargis bei kvėpavimo pasunkėjimas. Kiti simptomai yra sumažėjusi kūno temperatūra ir širdies plakimas. **Jeį taip atsitiktų Jums, gali prireikti neatidėliotino gydymo ligoninėje, nes laktatinė acidozė gali sukelti komą. Nedelsdami nustokite vartoti šį vaistą ir tuoj pat susisiekite su savo gydytoju ar vykite į artimiausią ligoninę (žr. 4 skyrių). Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.**

Pamiršus pavartoti Synjardy

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

Nustojus vartoti Synjardy

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nustokite vartoti Synjardy ir kuo greičiau kreipkitės į gydytoją, jeį Jums pasireiškė toliau išvardytas sunkus ar galimai sunkus šalutinis poveikis.

Laktatinė acidozė. Viena iš šio vaisto veikliųjų medžiagų, t. y. metforminas, gali sukelti labai retą (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 000 žmonių), bet sunkų šalutinį poveikį, vadinamą laktatine acidoze. Tai pieno rūgšties susikaupimas kraujyje, kuris gali sukelti mirtį. Laktatinė acidozė yra kritinė sveikatos būklė ir turi būti gydoma ligoninėje. Ji ypač pasireiškia pacientams, kurių inkstai neveikia tinkamai.

Laktatinės acidozės simptomai yra šie:

- stiprus pykinimas;
- vėmimas, skrandžio skausmas;
- raumenų spazmai;
- didelis nuovargis;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Jeį taip atsitiktų Jums, gali prireikti neatidėliotino gydymo ligoninėje, nes laktatinė acidozė gali sukelti komą. Nedelsdami nustokite vartoti šį vaistą ir tuoj pat susisiekite su savo gydytoju ar vykite į artimiausią ligoninę. Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.

Nedelsdami susisiekite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė koks nors iš toliau nurodyto šalutinio poveikio:

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

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

- padidėjęs „ketoninių kūnų“ kiekis Jūsų šlapime ar kraujyje,
- greitas svorio kritimas,
- pykinimas ar vėmimas,
- pilvo skausmas,
- didelis troškulys,

- greitas ir gilus kvėpavimas,
- sumišimas,
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis,
- salstelėjęs (acetono) kvapas iškvėpiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

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

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

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

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

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

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

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

Šlapimo takų infekcinės ligos požymiai:

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

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

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

Dehidracijos požymiai yra nespecifiniai, tačiau gali būti:

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

Kitoks šalutinis poveikis vartojant Synjardy

Labai dažnas:

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

Dažnas:

- lyties organų infekcinė liga, sukelta mieliagrybių (pienligė),
- padidėjęs šlapimo kiekis šlapinantis negu paprastai ar padažnėjęs šlapinimasis,
- niežulys,
- skonio pokyčiai.

Nedažnas:

- apsunkintas ar skausmingas šlapinimasis.

Labai retas:

- vitamino B₁₂ kiekio kraujyje sumažėjimas,
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys, kepenų uždegimas (hepatitas),
- odos paraudimas (eritema) arba niežintis išbėrimas (dilgėlinė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Synjardy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Synjardy sudėtis

Veikliosios medžiagos yra empagliflozinas ir metforminas.

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

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

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

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

Pagalbinės medžiagos:

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

Synjardy išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

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

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

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

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvai baltos, ovalios, abipusiai išgaubtos. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „S12“ ir *Boehringer Ingelheim* simbolis, kitoje – „850“.

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

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

Tabletės tiekiamos PVC / PVDC / aliuminio perforuotomis vienadozėmis lizdinėmis plokštelėmis.

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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