

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino (*empagliflozinum*) ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg empagliflozino (*empagliflozinum*) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino (*empagliflozinum*) ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

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

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg empagliflozino (*empagliflozinum*) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

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

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

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

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

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Synjardy skirtas suaugusiesiems ir 10 metų bei vyresniems vaikams 2 tipo cukrinio diabeto gydymui dieta ir fiziniu krūviu papildyti:

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali ($aGFR \geq 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$)

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

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

Pacientams, kuriems vien metforminu ar metformino ir kitų vaistinių preparatų nuo diabeto deriniu glikemija kontroliuojama nepakankamai, rekomenduojamoje pradinėje Synjardy dozėje turi būti 5 mg empagliflozino du kartus per parą (10 mg paros dozė) ir metformino dozė tokia pati, kaip jau yra vartojama. Pacientams, kurie toleruoja bendrą 10 mg empagliflozino paros dozę ir kuriems reikalinga griežtesnė glikemijos kontrolė, dozė gali būti padidinta iki bendros 25 mg empagliflozino paros dozės. Synjardy derinant su sulfonilkarbamido dariniu ir (arba) insulinu, gali reikėti mažesnės sulfonilkarbamido 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 (tiekiama stiprumai nurodyti 2 skyriuje).

Praleista dozė

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.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Empagliflozino glikeminis veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos. Pacientams, kurių aGFG yra mažesnis nei 60 ml/min./1,73 m², ir kurie gydomi remiantis standartine sveikatos priežiūros tvarka, siekiant sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, reikia papildomai skirti 10 mg empagliflozino dozę kartą per parą (žr. 1 lentelę). Kadangi empagliflozinas ne toks veiksmingas mažinant glikemiją pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir galbūt neveiksmingas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, esant poreikiui geriau kontroliuoti glikemiją reikia apsvarstyti papildomų antihiperglikeminių preparatų skyrimo galimybę. Dozės koregavimo pagal aGFG arba kreatinino klirensą rekomendacijos pateiktos 1 lentelėje.

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

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

Dozavimo rekomendacijas vaikų populiacijai žr. pacientams vaikams skirtame poskyryje toliau.

1 lentelė: Dozavimas suaugusiems pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi^a

aGFG [ml/min./1,73 m²] arba kreatinino klirensas [ml/min.]	Metforminas	Empagliflozinas
≥ 60	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Pradėti vartoti nuo 10 mg dozės. Pacientams, kurie toleruoja 10 mg dozę ir kuriems reikalinga papildoma glikemijos kontrolė, dozę galima padidinti iki 25 mg.
Nuo 45 iki < 60	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Pradėti vartoti nuo 10 mg dozės. ^b Pacientams, kurie jau vartoja empaglifloziną, toliau vartoti 10 mg.
Nuo 30 iki < 45	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Pradėti vartoti nuo 10 mg dozės. ^b Pacientams, kurie jau vartoja empaglifloziną, toliau vartoti 10 mg. ^b
< 30	Metformino vartoti negalima	Empagliflozino vartoti nerekomenduojama.

^a Žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius

^b Pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies bei kraujagyslių liga

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Senyviems žmonėms

Dėl veikimo mechanizmo pobūdžio susilpnėjus inkstų funkcijai sumažėja empagliflozino glikeminis veiksmingumas. Kadangi metforminas išskiriamas per inkstus, o senyviems pacientams labiau tikėtinas inkstų funkcijos susilpnėjimas, šiems pacientams Synjardy reikia vartoti atsargiai. Būtina sekti inkstų funkciją, kad būtų išvengta su metformino vartojimu susijusios pieno rūgšties acidozės,

ypač senyviems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Reikia atsižvelgti į padidėjusį hipovolemijos pavojų 75 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Dozavimas turi būti individualizuotas, remiantis dabartiniu paciento gydymo būdu, veiksmingumu ir toleravimu.

Jeigu empagliflozinas pridedamas pacientams, jau vartojantiems metforminą, metformino dozė turi išlikti ta pati, kurią pacientai jau vartoja. Rekomenduojama pradinė empagliflozino dozė yra 5 mg du kartus per parą (10 mg bendra paros dozė). Pacientams, kurie toleruoja 5 mg du kartus per parą empagliflozino ir kuriems reikalinga papildoma glikemijos kontrolė, dozę galima padidinti iki 12,5 mg du kartus per parą (25 mg bendra paros dozė).

Jeigu pacientai keičia gydymą atskiromis empagliflozino ir metformino tabletėmis į gydymą Synjardy, reikia vartoti tą pačią empagliflozino ir metformino paros dozę, kuri buvo vartota, arba artimiausią terapiškai tinkamą metformino dozę.

Didžiausia rekomenduojama Synjardy paros dozė yra 25 mg empagliflozino ir 2 000 mg metformino (žr. bendrąją informaciją 4.2 skyriuje pirmiau).

Duomenų apie skyrimą vaikams, kurių aGFG <60 ml/min./1,73 m², ir jaunesniems kaip 10 metų vaikams, nėra.

Vartojimo metodas

Synjardy reikia gerti du kartus per parą valgant, kad būtų sumažintos nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos, susijusios su metforminu. Tabletę reikia nuryti visą užgeriant vandeniu. Visi pacientai turi ir toliau laikytis dietos ir atitinkamo angliavandenių suvartojimo pasiskirstymo per dieną.

Antsvorio turintys pacientai turi ir toliau laikytis sumažinto energijos kiekio dietos.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė) (žr. 4.4 skyrių).
- Diabetinė prekoma.
- Sunkus inkstų nepakankamumas (aGFG < 30 ml/min/1,73 m²) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Ūmios būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidratacija, sunki infekcija, šokas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Liga, galinti sukelti audinių hipoksiją (ypač ūmi liga ar lėtinės ligos pablogėjimas), pvz., dekompenzuotas širdies arba kvėpavimo nepakankamumas, nesenas miokardo infarktas, šokas (žr. 4.4 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas, ūmus apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

Empagliflozino negalima vartoti pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu (žr. „Diabetinė ketoacidozė“ 4.4 skyriuje).

Pieno rūgšties acidozė

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

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

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketozė, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

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

Diabetinė ketoacidozė

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

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

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

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiems pacientams rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Empaglifloziną galima vėl vartoti tik tada, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

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

Vartojant empagliflozino, nustatyta ilgalaikė diabetinė ketoacidozė ir ilgalaikė gliukozurija. Nutraukus empagliflozino vartojimą, diabetinė ketoacidozė gali tęstis ilgiau, nei tikėtina, atsižvelgiant į pusinės eliminacijos laiką (žr. 5.2 skyrių). Ilgalaikę diabetinę ketoacidozę gali sukelti nuo empagliflozino nepriklausomi veiksniai, pvz., insulino stoka.

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

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

Pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, Synjardy skirti negalima. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu, duomenys parodė padidėjusį DKA dažnį

pacientams, kuriems gydymas insulinu buvo papildytas 10 mg ir 25 mg empagliflozinu, palyginti su placebo.

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

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

Sutrikusi inkstų funkcija

Dėl veikimo mechanizmo pobūdžio susilpnėjus inkstų funkcijai sumažėja empagliflozino glikeminis veiksmingumas. Empagliflozino / metformino negalima vartoti pacientams, kurių $aGFG < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Rekomenduojama įvertinti inkstų funkciją taip:

- prieš pradėdant gydyti empagliflozinu / metforminu ir periodiškai gydymo metu, t. y., bent kartą per metus (žr. 4.2 skyrių);
- prieš pradėdant kartu gydyti bet koku vaistiniu preparatu, kuris gali nepalankiai veikti 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).

Operacija

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

Hipovolemijos pavojus

Remiantis SGLT2 inhibitorių veikimo būdu, terapinę gliukozuriją lydinti osmosinė diurezė gali nedaug sumažinti kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių). Todėl empaglifloziną reikia skirti atsargiai tiems pacientams, kuriems jo sukeltas kraujospūdžio kritimas gali kelti riziką, pvz., širdies ir kraujagyslių sistemos liga sergantiems pacientams, antihipertenziniais 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 atstatytas prarasto skysčio kiekis.

Senyvi žmonės

Empagliflozino poveikis gliukozės išskyrimui su šlapimu yra susijęs su osmosine diureze, kuri gali veikti hidratacijos būklę. 75 metų ir vyresniems pacientams skysčio netekimo rizika gali būti didesnė. Todėl reikia ypatingą dėmesį atkreipti į skysčių suvartojimą kartu skiriant vaistinius preparatus, kurie gali sąlygoti hipovolemiją (pvz., diuretikus, AKF inhibitorius).

Šlapimo takų infekcinės ligos

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, gauta pranešimų apie komplikuotas šlapimo takų infekcines ligas (įskaitant pielonefritą ar urosepsį), pasireiškusias pacientams, gydytiems empagliflozinu (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuotos šlapimo takų infekcinės ligos, reikia apsvarstyti galimybę laikinai pertraukti gydymą.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Furnjė gangrena)

Gauta pranešimų apie SGLT2 inhibitorius, įskaitant empaglifloziną, vartojančioms moterims ir vyrams nustatyto tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Furnjė (angl. *Fournier*) gangrena) atvejus. Tai yra retas, bet rimtas grėsmė paciento gyvybei galintis kelti reiškinys, kuriam pasireiškus būtina skubiai imtis chirurginių intervencinių priemonių ir taikyti gydymą antibiotikais.

Pacientus reikėtų informuoti, kad, tuo pat metu pasireiškus skausmui, skausmingumui, eritemai arba patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje, taip pat pradėjus karščiuoti arba sunegalavus, reikia kreiptis į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad nekrozuojantis fascitas gali išsivystyti po urogenitalinės infekcijos arba susiformavus abscesui tarpvietės srityje. Įtarus Furnjė gangreną, reikėtų nutraukti gydymą Synjardy ir kuo skubiau pradėti gydymą (įskaitant gydymą antibiotikais ir negyvų audinių pašalinimą chirurginiu būdu).

Apatinių galūnių amputacijos

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

Kepenų pažeidimas

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

Padidėjęs hematokritas

Gydant empagliflozinu pastebėtas hematokrito padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kurių hematokritas ryškiai padidėjęs, reikia stebėti ir ištirti, ar nėra gretutinės hematologinės ligos.

Lėtinė inkstų liga

Turima empagliflozino vartojimo patirties gydant cukrinį diabetą pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga (aGFR ≥ 30 ml/min./1,73 m²) esant arba nesant albuminurijai. Pacientams, kuriems yra albuminurija, gydymas empagliflozinu gali būti naudingesnis.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

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

Poveikis 1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) laboratoriniam tyrimui

Stebėti glikemijos kontrolę atliekant 1,5-AG laboratorinį tyrimą nerekomenduojama, nes 1,5-AG matavimai vertinant glikemijos kontrolę SGLT2 inhibitorius vartojantiems pacientams yra nepatikimi. Glikemijos kontrolę patartina stebėti kitais metodais.

Vitaminas B12

Metforminas gali sumažinti vitamino B12 koncentraciją. Vitamino B12 koncentracijos sumažėjimo rizika didėja, didėjant metformino dozei, ilgėjant gydymo trukmei ir (arba) pacientams, kuriems yra vitamino B12 stoką sukeliančių rizikos veiksnių. Įtarus vitamino B12 stoką (pvz., anemiją arba neuropatiją), reikia stebėti vitamino B12 koncentraciją serume. Pacientams, kuriems yra vitamino B12 stokos rizikos veiksnių, reikia periodiškai tikrinti vitamino B12 koncentraciją. Gydymą metforminu reikia tęsti tol, kol jis toleruojamas ir nėra kontraindikacijų, kartu taikant tinkamą korekcinį vitamino B12 stokos gydymą, vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Vaikų populiacija

Tyrimo DINAMO (žr. 5.1 skyrių) metu, bendrieji saugumo duomenys vaikams ir paaugliams buvo panašūs į žinomus saugumo duomenis, stebėtus suaugusiems pacientams, ir reikšmingų skirtumų, vertinant augimą arba atsižvelgiant į lytinį brendimą, placebo ir empagliflozino grupėse po 26 gydymo savaitių, nenustatyta.

Vienų metų trukmės kontroliuojamais klinikiniais tyrimais metformino poveikio augimui ir brendimui nestebėta, tačiau ilgalaikių duomenų šiems konkrečioms aspektams įvertinti nėra. Todėl metforminu gydant vaikus, ypač vaikus, kurie dar lytiškai nesubrendę, patartina atidžiai stebėti metformino poveikį šiems parametrams.

Vaikai nuo 10 iki 12 metų

Atliekant metformino tyrimus, tik 15 pacientų, kurių amžius nuo 10 iki 12 metų, buvo įtraukti į kontroliuojamus klinikinius tyrimus su vaikais ir paaugliais.

Tyrimo DINAMO dalyvavo 157 pacientai ir 91 % iš jų taikyta foninė metformino terapija; 25 iš šių pacientų buvo 10-12 metų.

Nors metformino veiksmingumas ir saugumas šiems vaikams nesiskyrė nuo veiksmingumo ir saugumo, nustatytų vyresniems vaikams ir paaugliams, rekomenduojama skirti 10-12 metų vaikams ypač atsargiai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Empagliflozinas

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Empagliflozinas gali papildyti diurezinį tiazidų ir kilpinių diuretikų poveikį ir padidinti dehidratacijos bei hipotenzijos riziką (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

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

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

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis empagliflozinui

In vitro duomenys rodo, kad žmonių organizme pagrindinis empagliflozino metabolizmo būdas yra gliukuronizavimas veikiant uridino 5'-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.

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

UGT indukcijos (pvz., rifampicino arba fenitoino sukeltos indukcijos) poveikis empagliflozinui nebuvo tirtas. Gydėti kartu su žinomais UGT fermentų induktoriais nerekomenduojama dėl galimos veiksmingumo sumažėjimo rizikos. Jeigu reikia skirti šių UGT fermentų induktorių kartu, patartina stebėti glikemijos kontrolę, kad būtų galima įvertinti reakciją į Synjardy.

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

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

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

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

Empagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Empagliflozinas gali padidinti ličio išsiskyrimą per inkstus ir ličio koncentracija kraujyje gali sumažėti. Pradėjus vartoti empaglifloziną ir pakeitus dozę, reikia dažniau stebėti ličio koncentraciją serume. Nukreipkite pacientą pas liti išrašantį gydytoją, kad būtų stebima ličio koncentracija serume.

Remiantis tyrimais *in vitro*, empagliflozinas CYP450 izofermentų neslopina, neinaaktyvina 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 veikliųjų medžiagų, kurios 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

Kartu vartoti nerekomenduojama

Alkoholis

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

Organinių katijonų nešikliai (OKN)

Metforminas yra abiejų nešiklių – OKN1 ir OKN2 – substratas. Metformino skiriant kartu su

- OKN1 inhibitoriais (pvz., verapamilu), gali sumažėti metformino veiksmingumas;
- OKN1 induktoriais (pvz., rifampicinu), gali sustiprėti metformino absorbcija virškinimo trakte ir padidėti veiksmingumas;
- OKN2 inhibitoriais (pvz., cimetidinu, dolutegraviru, ranolazinu, trimetoprimu, vandetanibu, izavukonazolu), gali susilpnėti metformino eliminacija per inkstus ir dėl to padidėti metformino koncentracija kraujo plazmoje;
- abiejų nešiklių – OKN1 ir OKN2 – inhibitoriais (pvz., krizotinibu, olaparibu), gali pasikeisti metformino veiksmingumas ir eliminacija per inkstus.

Taigi šių vaistinių preparatų skiriant kartu su metforminu, patariama būti atsargiems, nes gali padidėti metformino koncentracija kraujo plazmoje, ypač pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija. Jei reikia, galima apsvarstyti metformino dozės koregavimą, nes OKN inhibitoriai ir (arba) induktoriai gali pakeisti metformino veiksmingumą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

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

Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

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

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

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai, pvz., sulfonilkarbamido 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).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie šio vaistinio preparato ar empagliflozino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad vėlyvuoju 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 motinos 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

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos klinikiniuose tyrimuose buvo hipoglikemija (derinant su insulinu ir / ar sulfonilkarbamido deriniu) ir virškinimo trakto simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas). 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 dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$

iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų (pagal MedDRA), nustatytų placebo kontroliuojamų tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos, lentelė

Organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Makšties kandidozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokia lyties organų infekcinė liga ^{1, 2} Šlapimo takų infekcinė liga (įskaitant pielonefritą ir urosepsį) ^{1, 2}		Tarpvietės nekrozuojant is fascitas (Furnjė gangrena) ^a	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hipoglikemija (kai kartu buvo vartojamas sulfonilkarbamido darinys arba insulinas) ¹	Troškulys ² Vitamino B12 sumažėjimas / stoka ^{3, a}		Diabetinė ketoacidozė ^a	Pieno rūgšties acidozė ^{3, 4}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Skonio sutrikimas ³			
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			Hipovolemija ^{1, 2, d}		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Virškinimo trakto simptomai ^{3, 4}	Vidurių užkietėjimas			
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>					Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys ³ Hepatitis ³
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Niežulys (generalizuotas) ^{2, 3} Išbėrimas	Dilgėlinė Angioneurozinė edema		Eritema ³
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Padažnėjęs šlapinimasis ^{1, 2}	Dizurija ²		Tubulointerstitinis nefritas
<i>Tyrimai</i>		Padidėjusi lipidų koncentracija kraujo serume ^{2, b}	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje / sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis ¹ Padidėjęs hematokritas ^{2, c}		

¹ Papildoma informacija pateikta toliau esančiuose poskyriuose

² Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant monoterapiją empagliflozinu

³ Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant monoterapiją metforminu

⁴ Virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas, dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugumoje atvejų praeina savaime.

^a Žr. 4.4 skyrių

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

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

^d Empagliflozino tyrimų su širdies nepakankamumu sergančiais pacientais (kurių pusė sirgo 2 tipo cukriniu diabetu) jungtiniai duomenys parodė didesnę hipovolemijos dažnį („labai dažnas“: 11,4 % vartojant empaglifloziną, palyginti su 9,7 % placebo grupėje).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

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

Didesnė hipoglikemija (atvejai, reikalaujantys pagalbos)

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

Šlapimo takų infekcinės ligos

Bendras šlapimo takų infekcinių ligų, kaip nepageidaujamų reiškinių, dažnis pacientams, vartojusiems 10 mg empagliflozino 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 empagliflozino 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.

Kartu su lyties organų infekcinėmis ligomis pranešta apie fimozės / įgytos fimozės atvejus ir kai kuriais atvejais reikėjo atlikti apipjaustymą.

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 prie metformino (1,4%). Padažnėjęs šlapinimasis daugiausia buvo nedidelio ar vidutinio stiprumo. Nikturijos dažnis placebo ir empaglifloziną vartojusiems pacientams buvo panašus (< 1%).

Hipovolemija

Bendras hipovolemijos dažnis (įskaitant iš anksto apibrėžtus terminus: kraujospūdžio sumažėjimą (matuojant ambulatorijoje), sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą, dehidrataciją, hipotenziją, hipovolemiją, ortostatinę hipotenziją ir apalpimą) 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 prie metformino pridėtą 25 mg empagliflozino dozę, pasireiškė hipovolemija.

Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje / sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis

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

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

EMPA-REG OUTCOME tyrime empagliflozinu gydytiems pacientams iš pradžių aGFG taip pat sumažėdavo (vidurkis: 3 ml/min / 1,73 m²). Paskui, tęsiant gydymą, aGFG išlikdavo pastovus.

Nutraukus gydymą pradinė vidutinė aGFG vertė atsistatydavo, todėl galima daryti prielaidą, kad šiems inkstų funkcijos pokyčiams įtakos gali turėti ūminiai hemodinamikos pokyčiai.

Vaikų populiacija

Atliekant DINAMO tyrimą, gydyti 157 vaikai, kurių amžius 10 metų ir vyresni, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu; iš jų 52 pacientai vartojo empaglifloziną, 52 – linagliptiną, o 53 – placebo (žr. 5.1 skyrių). Placebu kontroliuojamos fazės metu dažniausiai pasitaikiusi nepageidaujama reakcija į vaistinių preparatų buvo hipoglikemija (10 mg ir 25 mg empagliflozino jungtiniai duomenys: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Nė vienas atvejis nebuvo sunkus ar reikalaujantis pagalbinio gydymo.

Iš esmės, vaikams nustatyti saugumo duomenys buvo panašūs į 2 tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų saugumo duomenis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Empagliflozinas

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

Metforminas

Vartojant mažesnes negu 85 g metformino dozes, hipoglikemijos atvejų nebuvo, nors esant tokioms aplinkybėms pieno rūgšties acidozė pasireiškė. Smarkiai perdozavus metformino ar esant lydinčioms rizikingomis aplinkybėmis, gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė. Pieno rūgšties acidozė yra skubios medicininės pagalbos reikalaujanti sveikatos būklė ir turi būti gydoma ligoninėje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

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

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

Empagliflozinas

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

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

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

Empagliflozinas pagerina gliukozės kiekį kraujyje 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 kūno riebalų netekimu ir kūno svorio mažėjimu. Empagliflozino sukeltą gliukozuriją lydi nedidelė diurezė, kuri gali prisidėti prie ilgalaikio nedidelio kraujospūdžio sumažėjimo. Vartojant empaglifloziną stebimos gliukozurija, natriurezė ir osmozinė diurezė gali turėti įtakos gerinant pasekmes širdies ir kraujagyslių sistemai.

Metforminas

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

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

Empaglifloziną derinant su metforminu, vartojamu su kitais antidiabetiniais vaistiniais preparatais (pioglitazonu, sulfonilkarbamido 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, didesnė dalis pacientų pasiekė mažesnę kaip 7% tikslinę HbA1c rodiklį ir mažesniams pacientų skaičiui prireikė gelbstinčiojo glikemiją mažinančio gydymo. Gydant empagliflozinu, 75 metų ir vyresniems pacientams HbA1c kiekio sumažėjimas skaitine reikšme buvo mažesnis. Didesnis pradinis HbA1c kiekis buvo susijęs su didesniu HbA1c kiekio sumažėjimu. Be to, empagliflozinu papildžius standartinį gydymą pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies ir kraujagyslių liga, sumažėjo mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų.

Empagliflozino vartojimas gydymui metforminu, sulfonilkarbamido dariniu ir pioglitazonu papildyti

Empagliflozinu, palyginti su placebo, papildžius gydymą metforminu, metforminu ir sulfonilkarbamido dariniu ar pioglitazonu ir metforminu, statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) sumažėjo HbA1c kiekis ir kūno svoris (3 lentelė), be to, kliniškai reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis. Dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų šių tyrimų pratęsimų metu HbA1c kiekio, kūno svorio ir kraujospūdžio sumažėjimas buvo palaikomas iki 76 savaitės.

3 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

Gydymo metforminu papildymas ^a			
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 sulfonilkarbamido 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

Gydymo metforminu papildymas ^a			
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 skiriant gelbstintįjį 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, gautos paskyrus gelbstintįjį antihipertenzinį gydymą, buvo cenzūruotos

* p reikšmė < 0,0001

**p reikšmė < 0,01

Empagliflozinas derinant su metforminu vaistiniaais preparatais negydytiems pacientams

Buvo atliktas faktorialaus modelio 24 savaičių trukmės tyrimas, siekiant įvertinti empagliflozino veiksmingumą ir saugumą vaistiniaais preparatais negydytiems pacientams. Gydymas empaglifloziniu kartu su metforminu (5 mg ir 500 mg; 5 mg ir 1 000 mg; 12,5 mg ir 500 mg bei 12,5 mg ir 1 000 mg vartojant du kartus per parą) sukėlė statistiškai reikšmingą HbA1c pagerėjimą (4 lentelė) ir lėmė didesnę gliukozės kiekį kraujyje plazmoje nevalgius (lyginant su atskirais komponentais) ir kūno svorio sumažėjimą (lyginant su metforminu).

4 lentelė. Empagliflozino, skiriamo su metforminu, veiksmingumo rezultatai 24 savaitę, palyginti su atskirais komponentais^a

	Empagliflozinas 10 mg ^b			Empagliflozinas 25 mg ^b			Metforminas ^c	
	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Be met	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Be met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Pradinis (vidurkis)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Pokytis nuo pradinio ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Palyginti su empa (95% PI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Palyginti su met (95% PI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, 0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metforminas; empa = empagliflozinas

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

^a Analizės buvo atliktos visos analizės rinkiniu (FAS), naudojant stebėtų atvejų (OC) metodą.

^b Vartojant padalinus į dvi vienodas dozes per parą, kai vartojamas kartu su metforminu

^c Vartojant padalinus į dvi vienodas dozes per parą

*HbA1c p ≤ 0,0062

Empagliflozino skyrimas pacientams, kurių glikemija nepakankamai kontroliuojama metforminu ir linagliptinu

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

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

Metformino ir 5 mg linagliptino papildymas			
	Placebas⁵	Empagliflozinas⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Pradinis (vidurkis)	7,96	7,97	7,97
Pokytis nuo pradinio ¹	0,14	-0,65	-0,56
Skirtumas nuo placebo (PI 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacientai (%), pasiekę HbA1c < 7 %, kurių pradinis HbA1c buvo ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Kūno svoris (kg)³			
Pradinis (vidurkis)	82,3	88,4	84,4
Pokytis nuo pradinio ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Skirtumas nuo placebo (PI 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SKS (mmHg)⁴			
Pradinis (vidurkis)	130,1	130,4	131,0
Pokytis nuo pradinio ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Skirtumas nuo placebo (PI 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Vidurkis, koreguotas pagal pradinę vertę

² Nevertintas statistinis reikšmingumas; tai nėra antrinių vertinamųjų baigčių nuoseklaus tikrinimo procedūros dalis.

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

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

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

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

* p vertė < 0,0001

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

Gydymo metforminu papildymas 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 (6 lentelė) ir kliniškai reikšmingą gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius (GKKN) sumažėjimą. Kasdieninis empagliflozino, palyginti su glimepiridu, vartojimas sąlygojo statistiškai reikšmingą kūno svorio, sistolinio bei diastolinio kraujospūdžių sumažėjimą ir statistiškai reikšmingai mažesnę pacientų dalį, kuriai atsirado hipoglikemijos reiškinių (2,5% gydytų empagliflozinu ir 24,2% gydytų glimepiridu, $p < 0,0001$).

6 lentelė. Veikliuoju preparatu kontroliuojamo tyrimo, kurio metu empagliflozino veiksmingumas buvo lygintas su glimepirido veiksmingumu tuo atveju, kai jais buvo papildytas gydymas metforminu, 104 savaitės^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 (*angl.* FAS) naudojant paskutinių stebėjimų perkeltus (LOCF) duomenis prieš skiriant gelbstintįjį glikemiją mažinantį 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, gautos paskyrus gelbstintįjį antihipertenzinį gydymą, buvo cenzūruotos

* ne prastesnio rezultato p reikšmė $< 0,0001$ ir pranašesnio rezultato 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 tiriami 52 savaitių trukmės dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu. Pirmąsias 18 savaitių ir paskutines 12 savaitių insulino dozė buvo pastovi, bet pakoreguota taip, kad tarp 19 ir 40 savaitės gliukozės kiekis prieš valgant būtų < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], pavalgis < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

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

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

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

	Placebas	Empagliflozinas	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
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 aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu. 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 kurie pasiekė tikslinį < 7%, HbA1c kiekį, procentas buvo didesnis (8 lentelė).

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

8 lentelė. Empagliflozino veiksmingumo tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas bazinio insulino ir metformino deriniu, rezultatai 18-tą ir 78-tą savaitę^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 paskiriant gelbstintįjį gliukozės kiekį mažinantįjį 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 savaitių gydymas viena ar kita empagliflozino doze ir kartu linagliptinu metformino fone, lėmė statistiškai reikšmingą ($p < 0,0001$) HbA1c kiekio sumažėjimą (-1,08% pokytis nuo pradinio, vartojant 10 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino, -1,19% pokytis, vartojant 25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino, ir -0,70% pokytis, vartojant 5 mg linagliptino). Palyginti su 5 mg linagliptino doze, tiek viena, tiek kita empagliflozino dozė, vartojama kartu su 5 mg linagliptino doze, statistiškai reikšmingai sumažino gliukozės kiekį kraujo serume nevalgius ir kraujospūdį. Abi dozės sąlygojo statistiškai reikšmingą kūno svorio, išreikšto kilogramais, sumažėjimą ir procentinį pokytį. Empagliflozino ir linagliptino deriniu, palyginti su 5 mg linagliptino doze, gydytų pacientų, kurių pradinis HbA1c kiekis buvo $\geq 7\%$, didesnis procentas pasiekė tikslinį $< 7\%$ HbA1c kiekį. Kliniškai reikšmingas HbA1c kiekio sumažėjimas išsilaikė 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 glikemija gydant vien metforminu buvo kontroliuojama nepakankamai, buvo tiriami 16 savaitių trukmės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu. Po 16 savaitių visi gydymo empagliflozinu, palyginti su placebo, būdai lėmė reikšmingą HbA1c kiekio sumažėjimą, palyginti su pradiniu (bendras vidurkis 7,8%). Gydymo metforminu fone empaglifloziną vartojant du kartus per parą, palyginti su kartą per parą, HbA1c kiekis sumažėjo panašiai. Skirtumas tarp gydymo būdų, vertinant pagal HbA1c kiekio sumažėjimą, palyginti su pradiniu, 16-tą savaitę, vartojant empagliflozino 5 mg du kartus per parą, palyginti su 10 mg kartą per parą, buvo -0,02% (95% PI: -0,16, 0,13), vartojant empagliflozino 12,5 mg du kartus per parą, palyginti su 25 mg kartą per parą, -0,11% (95% PI: -0,26, 0,03).

Pasekmės širdies ir kraujagyslių sistemai

Dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu buvo palygintos suminės empagliflozino 10 ir 25 mg dozės su placebo, skiriant kaip standartinio gydymo papildymą pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies ir kraujagyslių liga. Iš viso buvo gydyta 7 020 pacientų (10 mg empagliflozino: 2 345, 25 mg empagliflozino: 2 342, placebo: 2 333) ir jie buvo toliau stebimi vidutiniškai 3,1 metų. Amžiaus vidurkis buvo 63 metai, vidutinis HbA1c buvo 8,1 %, 71,5 % buvo vyrai. Tyrimo pradžioje 74 % pacientų buvo gydomi metforminu, 48 % insulinu ir 43 % sulfonilkarbamidu. Maždaug pusės pacientų (52,2 %) aGFG buvo 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45–60 ml/min/1,73 m² ir 7,7 % 30–45 ml/min/1,73 m².

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

Empagliflozinas buvo veiksmingesnis negu placebo išvengiant mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirminės kombinuotos vertinamosios baigties. Gydymą poveikį lėmė žymus mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas žymiau nepakitus nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažniui. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas vartojant 10 mg ir 25 mg empagliflozino buvo panašus (1 pav.) ir buvo patvirtintas bendro išgyvenamumo pagerėjimu (9 lentelė). EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu empagliflozino poveikis pagal mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį iš esmės nepriklausė nuo glikemijos kontrolės ar inkstų funkcijos (aGFG) ir apskritai buvo panašus tarp visų aGFG kategorijų, kai žemiausia aGFG vertė buvo 30 ml/min./1,73 m².

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

9 lentelė. Gydomo veiksmingumas pagal pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį, jos komponentus ir mirštamumą^a

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

ŠK = širdies ir kraujagyslių, MI = miokardo infarktas

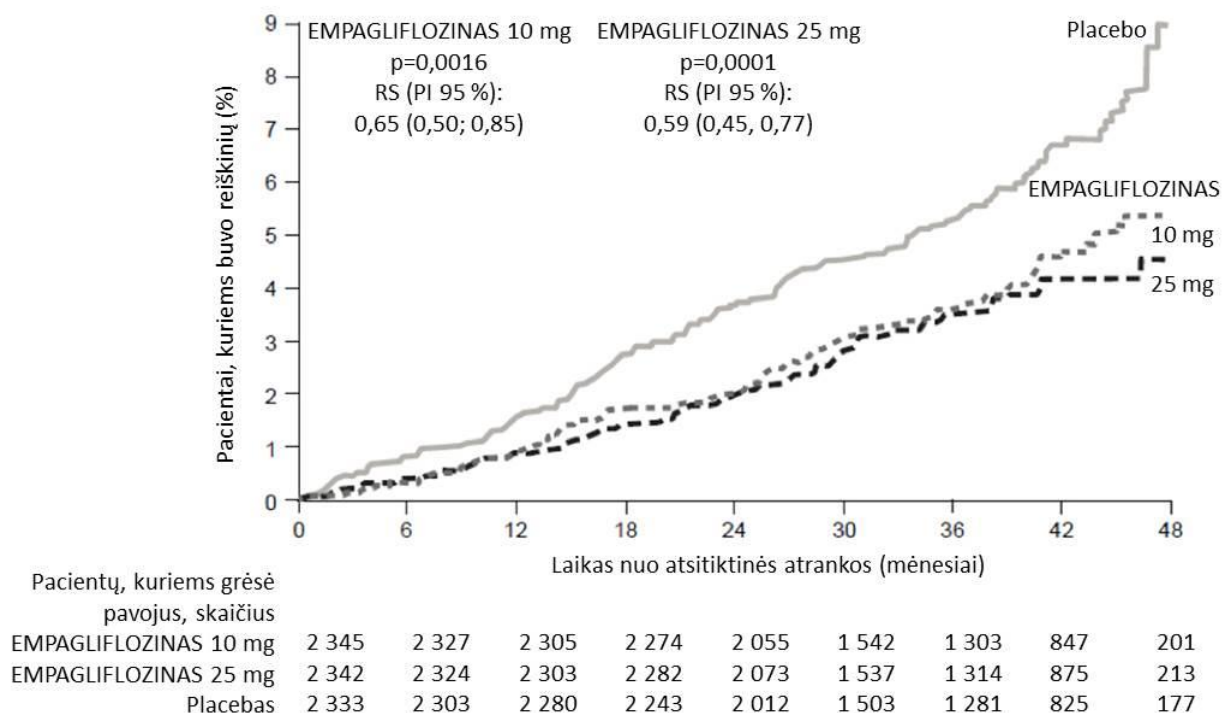
^a Gydyta grupė, t. y. pacientai, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę

^b Suminės empagliflozino 10 mg ir 25 mg dozės

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

1 pav. Laikas iki mirties nuo širdies ir kraujagyslių reiškinių EMPA-REG OUTCOME tyrime

Individualios empagliflozino dozės lyginant su placebo



Širdies nepakankamumas, dėl kurio reikėjo hospitalizacijos

EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu empagliflozinas sumažino širdies nepakankamumo, dėl kurio reikėjo hospitalizacijos, riziką, palyginti su placebo (empagliflozino – 2,7%; placebo – 4,1%; RS 0,65; 95 % PI 0,50; 0,85).

Nefropatija

EMPA-REG OUTCOME tyrime vertinant laiką iki pirmojo nefropatijos įvykio, RS buvo 0,61 (95 % PI 0,53; 0,70) empagliflozino grupėje (12,7 %), palyginti su placebo (18,8 %).

Be to, pradinio vertinimo metu makroalbuminuriją turėjusiems pacientams, vartojusiems empaglifloziną, dažniau (RS 1,82, 95 % PI 1,40; 2,37) nustatyta ilgalaikė normoalbuminurija arba mikroalbuminurija (49,7 %), palyginti su vartojusiais placebo (28,8 %).

Glikozės kiekis kraujyje praėjus 2 valandoms po valgio

Gydymą metforminu arba metformino ir sulfonilkarbamido 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 sulfonilkarbamido 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 $\geq 9\%$, 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-ųjų 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 dozė: -2,04 kg, vartojusiems 25 mg empagliflozino dozė: -2,26 kg, vartojusiems placebo: -0,24 kg), kuris išliko iki 52-os savaitės (vartojusiems 10 mg empagliflozino dozė: -1,96 kg, vartojusiems 25 mg empagliflozino dozė: -2,25 kg, vartojusiems placebo: -0,16 kg).

Kraujospūdis

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

10 lentelė. Empagliflozino veiksmingumo 2 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 suplacebu 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, gautos paskyrus gelbstintįjį antidiabetinį gydymą, buvo cenzūruotos

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

³ LOCF, reikšmės, gautos paskyrus gelbstintįjį antidiabetinį gydymą arba gelbstintįjį antihipertenzinį gydymą, buvo cenzūruotos

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

Metforminas

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

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

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Synjardy tyrimų su visais vaikų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, kurių amžius nuo gimimo iki 10 metų, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Atliekant 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą veiksmingumo ir saugumo klinikinį tyrimą (DINAMO) su po to sekančiu tęstiniu, iki 52 savaičių trukmės saugumo periodu, tirtas empagliflozino (10 mg su galimybe dozę padidinti iki 25 mg) ir linagliptino (5 mg), vartojamų vieną kartą per parą, klinikinis veiksmingumas ir saugumas 10-17 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu. Papildomai su dieta ir fiziniu krūviu skirtas tradicinis gydymas metforminu (51 %), metformino ir insulino deriniu (40,1 %), insulinu (3,2 %) arba papildomo gydymo neskirta (5,7 %). Koreguotas vidutinis -0,84 % HbA1c pokytis 26-ąją savaitę, lyginant empagliflozino ($N = 52$) ir placebo ($N = 53$) grupes, buvo kliniškai ir statistiškai reikšmingas (95 % PI: -1,5; -0,19; $p = 0,0116$). Be to, lyginant gydymą empagliflozinu su placebo, nustatytas kliniškai reikšmingas pakoreguotas vidutinis SGN (sutrikusi glikemija nevalgius) pokytis, kurio vertė -35,2 mg/dl (95 % PI: -58,6; -11,7) (-1,95 mmol/l [-3,25; -0,65]). Metformino pogrupyje ($N = 48$ vartojo empaglifloziną, $N = 47$ – placebo) tai buvo -0,76 % (95 % PI: -1,45 %, -0,08 %), vertinant HbA1c, ir -38,28 mg/dl (95 % PI: nuo -60,47 iki -16,10), vertinant gliukozės kiekį plazmoje nevalgius.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Synjardy

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

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

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

Empagliflozinas

Absorbcija

Empagliflozino farmakokinetika buvo plačiai tirta sveikų savanorių ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme. Per burną pavartotas empagliflozinas absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje stebima 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./l ir 259 nmol/l, vartojant 25 mg empagliflozino dozę kartą per parą – atitinkamai 4 740 nmol.val./l ir 687 nmol/l. Sisteminė empagliflozino ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Vienkartinės dozės ir pusiausvyrinės apykaitos metu empagliflozino farmakokinetikos parametrai buvo panašūs, kas rodo, jog jo farmakokinetika laiko atžvilgiu yra tiesinė. Empagliflozino farmakokinetika sveikų savanorių ir pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, organizme kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

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

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

Pasiskirstymas

Tiriamasis pasiskirstymo tūris, tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, apskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 73,8 l. Sveikiems savanoriams per burną pavartojusiems žymėto [¹⁴C] 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

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

1 fazės pediatriinio tyrimo metu buvo tiriama empagliflozino (5 mg, 10 mg ir 25 mg) farmakokinetika ir farmakodinamika 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams, kurių amžius buvo nuo ≥ 10 metų iki < 18 metų. Gauti farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenys atitiko suaugusiems tiriamiesiems nustatytus duomenis.

3 fazės pediatriinio tyrimo metu buvo tiriama 10 mg empagliflozino (su galimu dozės padidiniu iki 25 mg) farmakokinetika ir farmakodinamika (HbA1c pokytis nuo pradinio vertinimo) 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems vaikams ir paaugliams, kurių amžius buvo nuo 10 iki 17 metų. Gautas ekspozicijos ir atsako santykis suaugusiems ir vaikams bei paaugliams iš esmės buvo palyginamas. Per burną vartojant empaglifloziną susidarė ekspozicija, kuri pateko į diapazoną, stebėtą suaugusiems pacientams.

Stebėtas geometrinis mažiausios koncentracijos vidurkis ir geometrinis koncentracijos vidurkis po vartojimo praėjus 1,5 val., esant pusiausvyros būsenai, atitinkamai buvo 26,6 nmol/l bei 308 nmol/l, vartojant 10 mg empagliflozino vieną kartą per parą, ir 67 nmol/l bei 525 nmol/l, vartojant 25 mg empagliflozino vieną kartą per parą.

Metforminas

Absorbcija

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 įsotinama ir dalinė. Manoma, kad metformino absorbcijos farmakokinetika yra netiesinė. Rekomenduojamas metformino dozės vartojant taip, kaip rekomenduojama, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 24–48 valandas ir paprastai būna mažesnė nei 1 mikrogramas/ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu vartojant net didžiausias dozes, didžiausia metformino koncentracija kraujo plazmoje ($C_{\max}$) neviršija 5 mikrogramų/ml.

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

Pasiskirstymas

Prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų yra nereikšmingas. Dalis metformino pasiskirsto eritrocituose. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė nei plazmoje ir susidaro beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrą pasiskirstymo skyrių. Vidutinis pasiskirstymo tūris (V_d) 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 klirenso sumažėjimui, todėl pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir tai sąlygoja metformino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimą.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Empagliflozinas ir metforminas

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

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

Empagliflozinas

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

Ilgalaikių toksiškumo tyrimų, atliktų su graužikais ir šunimis metu toksinio poveikio požymiai pastebėti, kai ekspozicija 10 kartų ar daugiau viršijo klinikinės empagliflozino dozės ekspoziciją. Didžioji toksinio poveikio dalis atitiko antrinę farmakologinę poveikį, susijusį su gliukozės išskyrimu su šlapimu, elektrolitų pusiausvyros sutrikimu, įskaitant kūno svorio ir kūno riebalų kiekio sumažėjimą, padidėjusį edalo suvartojimą, viduriavimą, dehidrataciją, 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 (hemangiomos), 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 krakmolai

Kopovidonas (K-vertė nominaliai 28)

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Magnio stearatas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė
Makrogolis (400)
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

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

Tabletės šerdis

Kukurūzų krakmolos
Kopovidonas (K-vertė nominaliai 28)
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Magnio stearatas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė
Makrogolis (400)
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PVDC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės.
Pakuotės dydžiai: dėžutė, kurioje yra 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių, ir sudėtinė pakuotė, 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.

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
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.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. balandžio 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) 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 (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Graikija

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Prancūzija

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Prancūzija

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 (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP 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 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

EXP

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synjardy 5 mg/850 mg tabletės
empagliflozinum / metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĖLYNUOJU LANGELIU
– 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: 120 (2 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ 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 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/008 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/009 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO – 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 komponentas, negalima parduoti atskirai.
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, 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**

EXP

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ 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

EXP

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletės
empagliflozinum / metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĖLYNUOJU LANGELIU
– 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: 120 (2 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ 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 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/017 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/018 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO – 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 komponentas, negalima parduoti atskirai.
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, 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**

EXP

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ 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

EXP

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĖLYNUOJU LANGELIU
– 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: 120 (2 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ 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 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/026 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/027 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO – 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 komponentas, negalima parduoti atskirai.
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, 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**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ 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 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/026 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/027 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
empagliflozinum / metformini hydrochloridum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (perforuotos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletės
empagliflozinum / metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINIO APLANKO ETIKETĖ – SU MĖLYNUOJU LANGELIU
– 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: 120 (2 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ 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 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/035 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/036 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO – 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 komponentas, negalima parduoti atskirai.
90 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.
100 x 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės komponentas, 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**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ 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 pakuotės po 60 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/035 180 (2 pakuotės po 90 x 1) plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1003/036 200 (2 pakuotės po 100 x 1) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Synjardy 5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Synjardy 5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Synjardy 12,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

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

empagliflozinas / metformino hidrochloridas (*empagliflozinum / metformini hydrochloridum*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Synjardy ir kam jis vartojamas

Kas yra Synjardy

Synjardy sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų: empagliflozino ir metformino. Abi šios medžiagos priklauso vaistų, vadinamų geriamaisiais vaistais nuo diabeto, grupei. Šie vaistai vartojami per burną 2 tipo cukrinio diabeto gydymui.

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?

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

Kaip Synjardy veikia

Empagliflozinas priklauso vaistų, vadinamų nuo natrio priklausomų gliukozės nešiklių 2 (angl. SGLT2) inhibitorių (slopintojų), grupei. Jis veikia blokuodamas SGLT2 baltymus inkstuose, todėl kraujyje esantis cukrus (gliukozė) pasišalina su šlapimu. Metforminas mažina cukraus kiekį kraujyje daugiausia slopindamas gliukozės gamybą kepenyse.

Taip Synjardy mažina cukraus kiekį kraujyje. Šis vaistas taip pat gali padėti išvengti širdies ligos.

Kam Synjardy vartojamas

- Synjardy skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų ir 10 metų bei vyresnių vaikų 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 cukriniam diabetui gydyti. Tai gali būti kiti per burną vartojami arba leidžiami vaistai, pvz., insulinas.
- Be to, Synjardy galima vartoti vietoj atskirų kartu vartojamų empagliflozino ir metformino tablečių. Jei vartojate šį vaistą, toliau nevartokite atskirų empagliflozino ir metformino tablečių, kad neperdozuotumėte.

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Synjardy

Synjardy vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija empagliflozinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (labai didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu Jums pasireiškė diabetinė precoma;
- jei yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Gydytojas gali apriboti paros dozę arba paprašyti Jus vartoti kitą vaistą (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Synjardy“);
- jei sergate sunkia infekcine liga, kuri pažeidžia plaučius, bronchų sistemą ar inkstus. Sunkios infekcinės ligos gali pakenkti inkstams ir dėl to Jums gali kilti pieno rūgšties acidozės pavojus (žr. skyrių „Įspėjimai 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 sukelti inkstų problemas, kas gali sukelti pieno rūgšties acidozės pavojų (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu esate gydomi nuo ūmaus širdies nepakankamumo arba neseniai patyrėte širdies priepuolį, arba jeigu Jums yra sunkus kraujotakos sutrikimas, pvz., šokas, ar kvėpavimo pasunkėjimas. Tai gali sąlygoti nepakankamą audinių aprūpinimą deguonimi, kas gali sukelti pieno rūgšties acidozės pavojų (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu yra kepenų sutrikimų;
- jei geriate daug alkoholio, nesvarbu ar kiekvieną dieną ar tik laikas nuo laiko (žr. poskyrį „Synjardy vartojimas su alkoholiu“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pieno rūgšties acidozės rizika

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

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

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

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

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

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

Pieno rūgšties acidozė yra rimtas skubios medicininės pagalbos reikalaujantis sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

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

- jeigu atsirado greitas svorio netekimas, pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, smarkus troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salstelėjęs kvapas iškvepiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas nedelsdami susisieki su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninę ir nebevartokite šio vaisto, kol nepasitarsite su savo gydytoju. Šie simptomai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ – galimos retos, tačiau sunkios, kartais pavojingos gyvybei diabeto komplikacijos dėl Jūsų šlapime ar kraujyje padidėjusio „ketoninių kūnų“ kiekio, nustatomo laboratoriniais tyrimais, – požymis. Diabetinės ketoacidozės atsiradimo rizika gali padidėti dėl ilgo badavimo, per gausaus alkoholio vartojimo, skysčių netekimo, staigaus insulino dozės sumažinimo ar dėl didesnio insulino poreikio ryšium su didesne operacija ar sunkia liga;
- jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu – šio tipo cukrinis diabetas paprastai prasideda jauname amžiuje, kai organizmas visiškai negamina insulino. Jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu, Synjardy Jums vartoti negalima;
- Jums gresia skysčių netekimo (dehidracijos) rizika, pavyzdžiui:
 - jeigu sergate, viduriuojate arba karščiuojate arba jeigu negalite valgyti arba gerti;
 - jeigu vartojate šlapimą varančių vaistų [diuretikų] arba kraujospūdį mažinančių vaistų;
 - jeigu esate 75 metų amžiaus arba vyresni.Galimi požymiai išvardyti 4 skyriaus poskyryje apie dehidraciją. Gydytojas gali nurodyti nebevartoti Synjardy, kol nepasveiksite, kad neprarastumėte per daug kūno skysčių. Paklauskite, kaip galite išvengti skysčių netekimo;
- jeigu sergate sunkia infekcine inkstų ar šlapimo takų liga, susijusia su karščiavimu. Gydytojas gali paprašyti nutraukti Synjardy vartojimą, kol pasveiksite;
- jeigu Jus ketinama tirti naudojant kontrastines medžiagas su jodu (pvz., atliekant rentgenologinį tyrimą ar skenavimą). Daugiau informacijos rasite tolesniame skyriuje „Kiti vaistai ir Synjardy“.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums tuo pat metu pasireikštų skausmas lyties organų srityje arba srityje tarp lyties organų ir išangės arba tos vietos taptų skausmingos, jos paraustytų arba patintų, taip pat pradėtumėte karščiuoti arba pasijustumėte blogai. Šie simptomai gali būti retos, bet rimtos ar net grėsmę gyvybei keliančios infekcijos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu arba Fournjė gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, požymis. Fournjė gangreną būtina nedelsiant gydyti.

Chirurginė operacija

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

Inkstų funkcija

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

Pėdų priežiūra

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

Gliukozė šlapime

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

Vaikams ir paaugliams

Synjardy galima skirti 10 metų ir vyresniems vaikams 2 tipo cukriniam diabetui gydyti.

Kadangi duomenų nepakanka, šį vaistą 10-12 metų vaikams reikia vartoti atsargiai.

Duomenų apie skyrimą jaunesniems kaip 10 metų vaikams nėra.

Kiti vaistai ir Synjardy

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

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

- vaistus, kurie skatina šlapimo išsiskyrimą (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;
- kitus cukraus kiekį kraujyje mažinančius vaistus, pvz., insuliną ar sulfonilkarbamido darinius. Gydytojas galbūt norės sumažinti šių kitų vaistų dozę, kad Jums per daug nesumažėtų cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- vaistus, kurie gali pakeisti metformino koncentraciją Jūsų kraujyje, ypač jei Jūsų inkstų funkcija susilpnėjusi (pvz., verapamilį, rifampiciną, cimetidiną, dolutegravirą, ranolaziną, trimetoprimą, vandetanibą, izavukonazolą, krizotinibą, olaparibą);
- bronchus plečiančius vaistus (beta 2 receptorių agonistus), vartojamus astmai gydyti;
- kortikosteroidus (geriamus, leidžiamus ar įkvepiamus), kurie vartojami uždegimui, sergant tokiomis ligomis, kaip astma ir artritas, gydyti;
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai);
- vaistus, kurių sudėtyje yra alkoholio (žr. skyrių „Synjardy vartojimas su alkoholiu“);
- kontrastines medžiagas, kurių sudėtyje yra jodo (vaistai, vartojami atliekant rentgenologinius tyrimus, žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu vartojate litį, nes Synjardy gali sumažinti ličio koncentraciją kraujyje.

Synjardy vartojimas su alkoholiu

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

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

3. Kaip vartoti Synjardy

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

Kiek vartoti

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

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

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.

Tinkama dieta ir mankšta padeda organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Vartojant Synjardy, svarbu toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl dietos ir mankštos.

Ką daryti pavartojus per didelę Synjardy dozę?

Jei Synjardy tablečių išgėrėte daugiau negu turėtumėte, Jums gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė. Pieno rūgšties acidozės simptomai nespacificiniai, 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. **Jei taip atsitiktų Jums, gali prireikti neatidėliotino gydymo ligoninėje, nes pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą. Nedelsdami nustokite vartoti šį vaistą ir tuoj pat susisieki su savo gydytoju ar vykite į artimiausią ligoninę (žr. 2 skyrių). Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.**

Pamiršus pavartoti Synjardy

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

Nustojus vartoti Synjardy

Nepasitarę su savo gydytoju, Synjardy vartojimo nenutraukite, išskyrus, kai įtariate, jog Jums pasireiškė diabetinė ketoacidozė, pieno rūgšties acidozė arba būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (skysčių netekimu) (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje). Synjardy vartojimą nutraukus, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nedelsdami susisiekite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš toliau nurodytų šalutinių poveikių:

Sunki alerginė reakcija, kuri pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

Sunki alerginė reakcija gali pasireikšti šiais požymiais:

- veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės tinimu, dėl ko gali būti sunku kvėpuoti arba ryti.

Pieno rūgšties acidozė, kuri pasireiškia labai retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

Synjardy gali sukelti labai retą, tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. 2 skyrių). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Synjardy ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą.

Diabetinė ketoacidozė, stebėta retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

Toliau nurodyti diabetinės ketoacidozės požymiai (žr. 2 skyrių):

- 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 kvapas iškvepiant, 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 išvardyti šalutiniai poveikiai.

Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija), pasitaikantis labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Jeigu Synjardy vartojama kartu su kitu vaistu, kuris gali sumažinti cukraus kiekį kraujyje, pvz., su sulfonilkarbamido 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 turintį užkandį ar išgerkite vaisių sulčių. Jei yra galimybė, išmatuokite cukraus kiekį kraujyje ir pailsėkite.

Šlapimo takų infekcinė liga, pasitaikanti dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Šlapimo takų infekcinės ligos požymiai:

- deginimo pojūtis šlapinantis,
- drumstas šlapimas,
- mažojo dubens skausmas ar skausmas vidurinėje nugaros dalyje (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.

Dehidratacija, pasitaikanti nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

Dehidratacijos požymiai yra nespecifiniai, tačiau gali būti:

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

Kiti šalutiniai poveikiai 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,
- išbėrimas arba odos paraudimas – oda gali niežėti ir šlapinuoti, gali būti iškilų gumbelių arba pūslelių,
- skonio pokyčiai,
- troškulys,
- kraujo tyrimai gali rodyti kraujo riebalų (cholesterolio) kiekio padidėjimą,
- vidurių užkietėjimas,
- sumažėjęs arba mažas vitamino B12 kiekis kraujyje (galimi simptomai: didelis nuovargis, liežuvio skausmingumas ir paraudimas (liežuvio uždegimas), dilgčiojimas (parestezija) arba odos blyškumas ar pageltimas). Jūsų gydytojas gali Jums skirti tam tikrus tyrimus šių simptomų priežasčiai nustatyti, nes kai kuriuos iš jų gali sukelti ir diabetas ar kiti nesusiję sveikatos sutrikimai.

Nedažnas:

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

Retas:

- tarpvietės nekrozuojantis fascitas arba Fournjė gangrena, rimta genitalijų arba srities tarp lyties organų ir išangės minkštųjų audinių infekcija.

Labai retas:

- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys, kepenų uždegimas (hepatitas),
- odos paraudimas (eritema),
- inkstų uždegimas (tubulointerstininis nefritas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Synjardy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ 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 įspaustas 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 įspaustas 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 dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

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, 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 Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Graikija

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Prancūzija

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Prancūzija

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

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 Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

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 Danmark

Norwegian branch

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

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

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.