

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne kollakasvalge kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „S5” ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „850” (tableti pikkus 19,2 mm, tableti laius 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne pruunikaskollane kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „S5” ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „1000” (tableti pikkus 21,1 mm, tableti laius 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne roosakasvalge kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „S12” ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „850” (tableti pikkus 19,2 mm, tableti laius 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne tumepruunikas-violetne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „S12” ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „1000” (tableti pikkus 21,1 mm, tableti laius 9,7 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Synjardy on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientide raviks lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt metformiini monoterapiale selle maksimaalses talutavas annuses;
- koos teiste diabeediravimitega patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt metformiini ja nimetatud ravimite kombinatsioonile;
- patsientidel, kes juba saavad kombineeritud ravi empaglifloosiini ja metformiiniga, kuid eraldi tablettidena.

Olemasolevaid uuringuandmeid kombinatsioonide ning toimete kohta vere glükoosisalduse kontrollile ja kardiovaskulaarsetele toimetele ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR \geq 90 ml/min)

Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt patsiendi olemasolevale raviskeemile, selle tõhususele ja talutavusele, kasutades empaglifloosiini soovitatavat ööpäevast annust 10 mg või 25 mg, ületamata seejuures metformiini soovitatavat ööpäevast annust.

Patsiendid, kelle haigus ei allu piisavalt metformiinile (kas monoterapiana või koos mis tahes teise diabeediravimiga)

Patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt ravile metformiini monoterapiaga või metformiini ja mis tahes teise diabeediravimiga, on Synjardy soovitatav algannus 5 mg empaglifloosiini kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 10 mg) ja metformiini annusena soovitataks kasutada juba kasutatavat annust. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini 10 mg ööpäevast koguannust ja kes vajavad paremat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada koguannuseni 25 mg empaglifloosiini ööpäevas. Kui Synjardyt kasutatakse kombineeritult sulfonüüluurea ja/või insuliiniga, võib hüpotlükeemia riski vähendamiseks vajalik olla sulfonüüluurea ja/või insuliini annuse vähendamine (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsiendid, kes lähevad empaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt üle kombineeritud preparaadile

Patsiendid, kes lähevad empaglifloosiini (ööpäevane koguannus 10 mg või 25 mg) ja metformiini eraldi tablettidelt üle ravile Synjardyga, peavad saama sama ööpäevase annuse empaglifloosiini ja seni kasutatud annuse või terapeutiliselt lähima annuse metformiini.

Erinevate metformiiniannuste manustamiseks on saadaval Synjardy erinevad toimeainesisaldused: 5 mg empaglifloosiini pluss 850 mg metformiinvesinikkloriidi, 5 mg empaglifloosiini pluss 1000 mg metformiinvesinikkloriidi, 12,5 mg empaglifloosiini pluss 850 mg metformiinvesinikkloriidi ja 12,5 g empaglifloosiini pluss 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb hinnata glomerulaarfiltratsiooni (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Kui sobiva tugevusega Synjardyt ei ole, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

Tabel 1: Annustamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel

GFR ml/min	Metformiin	Empaglifloosiin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane annus on 25 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Empaglifloosiinravi ei tohi alustada. Annust tuleb vähendada või säilitada maksimaalsel lubatud annusel 10 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Empaglifloosiin ei ole soovitatav.
<30	Metformiin on vastunäidustatud.	Empaglifloosiin ei ole soovitatav.

Maksapuudulikkus

Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Eakad

Toimemehhanismist lähtuvalt tingib neerufunktsiooni langus empaglifloosiini glükeemilise efektiivsuse vähenemise. Kuna metformiin eritub neerude kaudu ja eakatel patsientidel on neerufunktsioon tõenäolisemalt aeglustunud, tuleb Synjardyt nendel patsientidel kasutada ettevaatusega. Metformiiniga seotud laktatsidoosi ennetamiseks on vajalik neerufunktsiooni jälgimine, eriti eakatel patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu kahanemise suuremat riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Arvestades piiratud empaglifloosiinravi kogemust 85-aastastel ja vanematel patsientidel, ei ole neil soovitatav alustada ravi empaglifloosiiniga (vt lõik 4.4).

Lapsed

Synjardy ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Synjardyt tuleb sisse võtta kaks korda ööpäevas koos söögiga, et vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimeid. Kõik patsiendid peavad jätkama dieediga, mis tagab süsivesikute ühtlase jaotumise päeva jooksul. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama piiratud energiasaldusega dieediga.

Kui annus on vahele jäänud, tuleb see võtta niipea kui see patsiendile meenub. Ühel manustamiskorral ei tohi võtta kahekordset annust. Sellisel juhul tuleb vahele jäänud annus võtmata jätta.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos).
- Diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min).
- Ägedad seisundid, mis võivad muuta neerufunktsiooni, näiteks dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk.

- Koehüpoksiat põhjustada võivad haigused (eriti ägedad haigused või süvenevad kroonilised haigused), näiteks dekompenseeritud südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, šokk.
- Maksafunktsiooni kahjustus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Synjardyt ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Diabeetiline ketoatsidoos

SGLT2 inhibiitorite, sh empaglifloosiini, kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutuse käigus on teatatud harvadest diabeetilise ketoatsidoosi juhtudest (sh eluohtlikud juhud). Paljudel juhtudel avaldus seisund atüüpiliselt – vere glükoosisisaldus suurenes vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus suureneb empaglifloosiini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada järgmiste mittespetsiifiliste sümptomite tekkimisel: iiveldus, oksendamine, anoreksia, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasusseisund, ebatavaline väsimus või unisus. Nende sümptomite tekkimisel tuleb patsiente sõltumata vere glükoosisisaldusest viivitamatult hinnata ketoatsidoosi suhtes.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või diagnoositakse diabeetiline ketoatsidoos, tuleb empaglifloosiinravi viivitamatult peatada.

Suuremahulise kirurgilise operatsiooni või ägeda tõsise haigestumise tõttu hospitaliseeritud patsientidel tuleb ravi katkestada. Mõlemal juhul võib ravi empaglifloosiiniga jätkata pärast seda, kui patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne empaglifloosiiniga ravi alustamist tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mis võivad olla ketoatsidoosi eelsoodumuseks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk diabeetilise ketoatsidoosi tekkeks, sh beetarakkude väikese funktsionaalse reserviga patsiendid (nt madala C-peptiidide sisaldusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid või latentse autoimmuunse suhkurtõvega täiskasvanud (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) patsiendid või pankreatiidi anamneesiga patsiendid); patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toidutarbimist või raskekujulist dehüdratsiooni; vähendatud insuliiniannusega patsiendid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tagajärjel. Sellistel patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

SGLT2 inhibiitoriga ravi taasalustamine patsientidel, kellel tekkis eelneva SGLT2 inhibiitoriga ravi ajal diabeetiline ketoatsidoos, ei ole soovitatav, v.a juhul, kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Empaglifloosiini ohutus ja efektiivsus 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole kindlaks tehtud ja 1. tüüpi suhkurtõvega patsiente ei tohi empaglifloosiiniga ravida. Kliinilistest uuringutest pärinevad piiratud andmed viitavad võimalusele, et 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda ravitakse SGLT2 inhibiitoritega, esineb diabeetilist ketoatsidoosi sageli.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid raske metaboolne tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on alkoholi liigtarvitamine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist.

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilisteks laboratoorseteks näitajateks on vere pH langus (<7,35), plasma laktaadisalduse tõus (> 5 mmol/l) ning anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhte suurenemine.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiini kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Synjardy on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Südamefunktsioon

Südamepuudulikkusega patsientidel on hüpoksia ja neerupuudulikkuse tekkerisk suurem. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel võib Synjardyt kasutada tingimusel, et ravi ajal jälgitakse regulaarselt südame- ja neerufunktsiooni. Ägeda ja ebastabiilse südamepuudulikkusega patsientidel on Synjardy vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kliinilistes uuringutes on empaglifloosiniga seoses kirjeldatud maksakahjustuse juhte. Põhjuslikku seost empaglifloosini ja maksakahjustuse vahel ei ole tuvastatud.

Kirurgia

Ravi metformiiniga tuleb katkestada, kui operatsioonil kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Ringleva vere mahu vähenemise risk

SGLT2 inhibiitorite toimemehhanismist tulenevalt võib osmootse diureesiga kaasnev terapeutiline glükosuuria langetada mõnevõrra vererõhku (vt lõik 5.1). Seega tuleb ravimit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel võib empaglifloosinist tingitud vererõhu langus olla ohtlik, näiteks teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel, antihüpertensiivsel ravil olevatel hüpotensiooni anamneesiga patsientidel või 75-aastastel või vanematel patsientidel.

Vedelikukaotust põhjustada võivate seisundite korral (nt seedetrakti haigus) soovitatakse Synjardy kasutamisel patsientidel hoolikalt jälgida keha vedelikusisaldust (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmine või laborianalüüsid, sealhulgas hematokrit) ja elektrolüüte. Vedelikukao korrigeerimiseni soovitatakse kaaluda Synjardy-ravi ajutist katkestamist.

Kuseteede infektsioonid

Platseebokontrolliga topeltpimedate, 18...24 nädalat kestnud uuringute koondandmetes oli kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus empaglifloosiini 10 mg annust ja metformiini kasutamisel patsientidel kõrgem kui platseeborühma patsientidel või empaglifloosiini 25 mg annust ja metformiini kasutamisel patsientidel (vt lõik 4.8). Komplitseeritud kuseteede infektsioone (sh kuseteede tõsised infektsioonid, püelonefriit või urosepsis) esines empaglifloosiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sama sageli. Komplitseeritud kuseteede infektsiooniga patsientidel tuleb sellegipoolest kaaluda ravi ajutist katkestamist.

Alajäsemete amputatsioonid

Käimasolevates pikaajalistes kliinilistes uuringutes ühe teise SGLT2 inhibiitoriga on täheldatud alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide sagenemist. Ei ole teada, kas tegemist on ravimrühmale omase toimega. Nagu kõiki suhkurtõvega patsiente, on ka empaglifloosiini võtvaid patsiente oluline nõustada ennetava jalahoolduse osas.

Hematokriti suurenemine

Empaglifloosiinravi korral täheldati hematokriti suurenemist (vt lõik 4.8).

Eakad

Empaglifloosiini toimel glükoosi eritamine uriini on seotud osmootse diureesiga, mis võib mõjutada organismi hüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu languse suuremat riski. Seetõttu tuleb pöörata vedelikutarbimisele erilist tähelepanu juhul, kui neile manustatakse samaaegselt ravimeid, mis võivad põhjustada ringleva vere mahu langust (nt diureetikumid, AKE-inhibiitorid). Ravikogemus 85-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud. Selles populatsioonis ei ole ravi alustamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Südamepuudulikkus

Kogemus New York Heart Associationi (NYHA) järgi I–II staadiumina klassifitseeritud südamepuudulikkusega patsientidel on piiratud; kliinilistes uuringutes NYHA III–IV staadiumiga patsientidel empaglifloosiini kasutamise kogemus puudub. Uuringus EMPA-REG-OUTCOME osalenud patsientidest 10,1%-l esines uuringu alguses südamepuudulikkus. Kardiovaskulaarsetest tüsistustest tingitud surmajuhtumite vähenemine neil patsientidel oli kooskõlas üldise uuringupopulatsiooni andmetega.

Uriiniproovide analüüsimine

Oma toimemehhanismi tõttu sisaldab Synjardy kasutamise patsientide uriin glükoosi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Empaglifloosiini ja metformiini korduvate annuse koosmanustamine ei mõjuta tervetel inimestel oluliselt empaglifloosiini ega metformiini farmakokineetikat.

Synjardy koostoimeid ei ole uuritud. Alljärgnevad väited peegeldavad olemasolevat teavet individuaalsete toimeainete kohta.

Empaglifloosin

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kuna Synjardy sisaldab empaglifloosiini, võib see soodustada tiasiidide ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ja suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained, näiteks sulfonüüluurea preparaadid, võivad suurendada hüpoglükeemia riski. Kui empaglifloosiini kasutatakse koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, on võimalik, et hüpoglükeemia riski vähendamiseks tuleb insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toimed empaglifloosiinile

In vitro andmete alusel võib arvata, et empaglifloosiini peamine metabolismitee inimesel on glükuronidatsioon uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ja UGT2B7 poolt. Empaglifloosin on orgaaniliste anioonide transporterite OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, kuid mitte OAT1 ja OCT2, substraat. Empaglifloosin on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnanäärmevähi resistentsusproteiini substraat (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Empaglifloosiini manustamine koos probenetsiidiga, mis on UGT ensüümide ja OAT3 inhibiitor, suurendas empaglifloosiini maksimaalset plasmakonsentratsiooni (C_{\max}) 26% ja kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC) 53%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

UGT indutseerimise toimet empaglifloosiinile ei ole uuritud. Efektiivsuse vähenemise riski tõttu tuleb vältida teadaolevalt UGT ensüüme indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist.

Koostoimeuuring gemfibrosiiliga, mis on transporterite OAT3 ja OATP1B1/1B3 *in vitro* inhibiitor, näitas koosmanustamise järgset empaglifloosiini C_{\max} suurenemist 15% ja AUC suurenemist 59% võrra. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Transporterite OATP1B1/1B3 inhibeerumine koosmanustamisel rifampitsiiniga suurendas empaglifloosiini C_{\max} väärtust 75% ja AUC väärtust 35% võrra. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

P-gp inhibiitori verapamiili samaaegne kasutamine või mittekasutamine ei mõjutanud empaglifloosiini ekspositsiooni, mis näitab, et P-gp inhibeerimine ei avalda kliiniliselt olulist toimet empaglifloosiinile.

Koostoimeuuringud annavad alust arvata, et metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, varfariini, verapamiili, ramipriili, simvastatiini, torasemiidi ja hüdroklorotiasiidi koosmanustamine ei mõjuta empaglifloosiini farmakokineetikat.

Empaglifloosiini toime teistele ravimitele

In vitro uuringute põhjal ei inhibeeri, inaktiveeri ega indutseeri empaglifloosin CYP450 isovorme. Empaglifloosin ei inhibeeri ensüüme UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ega UGT2B7. Seetõttu peetakse vähetõenäoliseks CYP450 peamiste isovormide või UGT isovormidega seotud ravimitevaheliste koostoimete teket empaglifloosiini kasutamisel koos nende ensüümide substraatidega.

Empaglifloosin ei inhibeeri terapeutiliste annuste juures P-gp-d. *In vitro* uuringute põhjal peetakse koostoimete teket empaglifloosiini ja P-gp substraadiks olevate ravimite vahel vähetõenäoliseks. Samaaegne manustamine P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini AUC väärtust 6% ja C_{\max} väärtust 14%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Empaglifloosin ei inhibeeri kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide juures *in vitro* inimese orgaaniliste anioonide transportereid OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, mistõttu peetakse ravimitevahelisi koostoimeid nende orgaaniliste anioonide transporterite substraatidega vähetõenäoliseks.

Tervetel vabatahtlikel tehtud koostoimeuuringud annavad alust arvata, et empaglifloosin ei oma kliiniliselt olulist toimet metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, simvastatiini, varfariini, ramipriili, digoksiini, diureetikumide ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Älkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumuse või maksakahjustuse korral.

Katioonsed ravimid

Neerudes tubulaarse sekretsiooni teel erituvad katioonsed ained (nt tsimetidiin) võivad omada metformiiniga koostoimeid, konkureerides neerudes ühiste tubulaarsete transpordisüsteemide pärast.

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Kombinatsioonid, mille kasutamisel on vajalik ettevaatus

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovivat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Glükokortikoididele (manustatuna süsteemsel või paiksel viisil), beeta-2-agonistidele ja diureetikumidele on omane hüperglükeemiline toime. Patsienti tuleb sellest teavitada ja vere glükoosisisaldust tuleb jälgida sagedamini, eriti ravi alustamisel nende ravimitega. Vajadusel tuleb ravi ajal teiste ravimitega ja pärast ravi lõppu kohandada antihüperglükeemiliste ravimite annust.

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained, näiteks sulfonüüluurea preparaadid, võivad suurendada hüpoglükeemia riski. Kui metformiini kasutatakse koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, on võimalik, et hüpoglükeemia riski vähendamiseks tuleb insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Selle ravimpreparaadi või empaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et empaglifloosin läbib hilises gestatsiooniperioodis platsentat väga piiratud hulgal, kuid loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet varasele embrüonaalsele arengule. Loomkatsed on näidanud kõrvaltoimete esinemist sünnijärgse arengu faasis. Piiratud andmed lubavad oletada, et metformiini kasutamine rasedatel naistel ei ole seotud kaasasündinud väärarendite suurema riskiga. Empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni või ainult metformiiniga tehtud loomuringud on näidanud reproduktsioonitoksilisuse teket ainult metformiini suurte annuste korral (vt lõik 5.3).

Kui patsient kavatses rasestuda, ning raseduse ajal, soovitakse suhkurtõbe selle ravimpreparaadiga mitte ravida, vaid kasutada vere glükoosisisalduse võimalikult normilähedaste väärtuste säilitamiseks insuliini; seega vähendatakse ebanormaalse vere glükoosisisaldusega seotud loote väärarendite riski.

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Ravitud emade rinnaga toidetavatel vastsündinutel/imikutel ei ole toimeid esinenud. Andmed empaglifloosiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Olemasolevad andmed loomade kohta on näidanud, et empaglifloosiini ja metformiin erituvad piima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Uuringuid selle ravimpreparaadi või empaglifloosiini toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud. Empaglifloosiiniga ja metformiiniga tehtud loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Synjardy mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel soovitakse autojuhtimise ja masinate käsitlemise ajal rakendada ettevaatusabinõusid hüpoglükeemia vältimiseks, eriti kui Synjardyt kasutatakse koos sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni kliinilistes ohutusuuringutes osales kokku 12 245 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest empaglifloosiini ja metformiini (kas monoterapiana või lisaks sulfonüüluureale, pioglitazonile või insuliinile) kombinatsiooniga raviti 8199 patsienti.

Platseebokontrolliga topeltpimedas 18...24-nädalase ekspositsiooni uuringutesse oli kaasatud 3456 patsienti, kellest 1271 patsienti raviti metformiinile lisatud 10 mg empaglifloosiiniga ja 1259 patsienti metformiinile lisatud 25 mg empaglifloosiiniga. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid insuliini ja/või sulfonüüluureaga kombinatsiooni korral hüpoglükeemia, kuseteede infektsioonid, suguteede infektsioonid ja sagedam urineerimine (vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus). Metformiinile lisatud empaglifloosiini korral ei täheldatud kliinilistes uuringutes täiendavaid kõrvaltoimeid lisaks üksikkomponentide kõrvaltoimetele.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud absoluutse esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Platseebokontrolliga uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid ^{1, 2} Kuseteede infektsioon ^{1, 2}			
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpoglükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) ¹	Janu ²		Diabeetiline ketoatsidoos ^{a, b}	Laktatsidoos ³ B12-vitamiini defitsiit ^{3, 4}
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Maitsehäired ³			
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Mahu kahanemine ^{1, 2}		
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti sümptomid ^{3, 5}				
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>					Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ³ Hepatiit ³
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kihelus (üldine) ^{2, 3}			Erüteem ³ Urtikaaria ³
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Sagenenud urineerimine ^{1, 2}	Düsuuria ²		
<i>Uuringud</i>		Lipiidide sisalduse tõus seerumis ^{2, c}	Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ¹ Hematokriti suurenemine ^{2, d}		

¹ Lisateavet vt alljärgnevatest alalõikudest

² Empaglifloosiini monoterapia korral tuvastatud kõrvaltoimed

³ Metformiini monoterapia korral tuvastatud kõrvaltoimed

⁴ Pikaajalist ravi metformiiniga on seostatud B12-vitamiini imendumise vähenemisega, mis väga harva võib põhjustada kliiniliselt olulist B12-vitamiini defitsiiti (nt megaloblastiline aneemia)

⁵ Seedetrakti sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus esinevad kõige sagedamini ravi alguses ja enamikel juhtudel lahenevad spontaanselt

^a Andmed pärinevad turuletulekujärgsetest kogemustest

^b Vt lõik 4.4

^c Keskmised protsentuaalsed tõusud võrreldes ravieelsete näitajatega empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg vs. platseebo kasutamisel olid üldkolesterooli puhul vastavalt 5,0% ja 5,2% vs. 3,7%; HDL-kolesterooli puhul 4,6% ja 2,7% vs. -0,5%; LDL-kolesterooli puhul 9,1% ja 8,7% vs. 7,8%; ning triglütseriidide puhul 5,4% ja 10,8% vs. 12,1%.

^d Keskmised muutused hematokriti väärtustes võrreldes ravieelsete näitajatega olid empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuste puhul vastavalt 3,6% ja 4,0% vs. 0% platseeborühmas. Uuringus

EMPA-REG-OUTCOME taandusid hematokriti väärtused pärast ravi lõpetamisele järgnenud 30-päevase järelkontrolliperioodi lõppu ravieelsete näitajate suunas.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia esinemissagedus sõltus vastavates uuringutes kasutatud foonravist ja oli sarnane metformiinile lisatud empaglifloosiini ja platseebo rühmades, lisatuna linagliptiinile ja metformiinile, standardravi täiendusena ning empaglifloosiini kombineerimisel metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel võrreldes empaglifloosiini ja metformiini monoterapiat saanud patsientidega.

Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosiini kasutati lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale (empaglifloosiin 10 mg: 16,1%, empaglifloosiin 25 mg: 11,5%, platseebo: 8,4%) ja lisaks metformiinile ja insuliinile (empaglifloosiin 10 mg: 31,3%, empaglifloosiin 25 mg: 36,2%, platseebo: 34,7%).

Raske hüpoglükeemia (juhud, mille puhul on vajalik kõrvalabi)

Raske hüpoglükeemia juhtude üldine esinemissagedus patsientidel oli väike (< 1%) ja metformiinile lisatud empaglifloosiini ja platseebo puhul, standardravi täiendusena ning empaglifloosiini kombineerimisel metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel võrreldes empaglifloosiini ja metformiini monoterapiatsaanud patsientidega sarnane. Raskeid hüpoglükeemia juhte esines metformiinile ja insuliinile lisatud empaglifloosiini 10 mg, empaglifloosiini 25 mg ja platseebo ravirühmades vastavalt 0,5%, 0% ja 0,5% patsientidest. Mitte ühelgi patsiendil, kellel empaglifloosiin oli lisatud metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsioonile või kellel empaglifloosiin oli lisatud täiendavalt linagliptiini ja metformiini kombinatsioonile, ei esinenud raskeid hüpoglükeemia juhtusid.

Kuseteede infektsioon

Kuseteede infektsiooni kui kõrvaltoime üldine esinemissagedus oli metformiiniga ravitud patsientidel, kes said 10 mg empaglifloosiini (8,8%), kõrgem kui 25 mg empaglifloosiini (6,6%) või platseebot saanud patsientidel (7,8%). Sarnaselt platseeborühmaga kirjeldati kuseteede infektsioone sagedamini neil empaglifloosiini saanud patsientidel, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad kuseteede infektsioonid. Kuseteede infektsioonide raskusaste (s.t kerge/mõõdukas/raske) oli sarnane platseeborühmaga. Kuseteede infektsioonidest teatati platseeborühmaga võrreldes sagedamini 10 mg empaglifloosiini saanud naispatsientidel, kuid mitte 25 mg empaglifloosiini saanud patsientidel. Kuseteede infektsioonide esinemissagedus meespatsientidel oli väike ning ravirühmiti ühetaoline.

Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid

Tupekandidiaasi, vulvovaginiiti, balaniiti ja teisi genitaalinfektsioone kirjeldati sagedamini metformiiniga ravitud patsientidel, kes said 10 mg empaglifloosiini (4,0%) ja 25 mg empaglifloosiini (3,9%), kui platseebot saanud patsientidel (1,3%), ning nendest kõrvaltoimetest teatati empaglifloosiiniga ravitud naispatsientidel sagedamini kui platseeboga ravitud naispatsientidel. Meespatsientidel ei olnud erinevus nii selgelt väljendunud. Genitaalinfektsioonid olid kerge või mõõduka intensiivsusega; ühtegi raskekujulise infektsiooni juhtu ei esinenud.

Sagenenud urineerimine

Nagu toimetehhanismi põhjal võis eeldada, täheldati sagenenud urineerimist (hinnatuna PT-otsingu põhjal, sh sage urineerimine, liigne urineerimine ja öine urineerimine) sagedamini nendel metformiiniga ravitud patsientidel, kes said 10 mg empaglifloosiini (3,0%) ja 25 mg empaglifloosiini (2,9%) kui patsientidel, kes said lisaks metformiiniravile platseebot (1,4%). Sagenenud urineerimine oli enamasti kerge või mõõduka raskusega. Teatatud öise urineerimise esinemissagedus oli platseeborühmas ja empaglifloosiinirühmas võrreldav (< 1%).

Ringleva vere mahu kahanemine

Ringleva vere mahu kahanemise (sh eelnevalt määratletud kriteeriumid nagu (ambulatoorselt mõõdetud) vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus, dehüdratsioon, hüpotensioon, hüповoleemia, ortostaatiline hüpotensioon ja sünkkoop) üldine esinemissagedus oli nendel metformiiniga ravitud patsientidel, kes said empaglifloosiini, madal: 10 mg empaglifloosiini saanutel 0,6%, 25 mg empaglifloosiini saanutel 0,3% ja platseeborühmas 0,1%. Empaglifloosiini toimel glükoosi eritamine uriini on seotud osmootse diureesiga, mis võib 75-aastastel ja vanematel patsientidel mõjutada organismi hüdratsiooni. ≥ 75-aastastest patsientidest on mahu kahanemisest teatatud ühel patsiendil, kes sai lisaks metformiinravile 25 mg empaglifloosiini.

Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine

Patsientide arv, kellel esines vere kreatiniinisalduse suurenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, oli metformiini ja empaglifloosiini rühmas ning metformiini ja platseebo rühmas sarnane (vere kreatiniinisalduse suurenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,5%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0,1%; platseeborühmas 0,4%; glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,1%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0%; platseeborühmas 0,2%). Kreatiniinisalduse esialgne suurenemine ja hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse esialgne vähenemine patsientidel, keda raviti empaglifloosiiniga lisaks metformiinravile, olid pideva ravi puhul üldiselt mõõduvad või taandusid ravi lõpetamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Empaglifloosiin

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus tervetele vabatahtlikele manustati kuni 800 mg empaglifloosiini üksikannus (mis on 32 korda suurem kui suurim soovitatav ööpäevane annus) ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele mitme päeva jooksul kuni 100 mg empaglifloosiini (mis on 4 korda suurem kui suurim soovitatav ööpäevane annus), toksilisust ei ilmnenud. Empaglifloosiin suurendas glükoosi eritumist uriiniga, põhjustades uriinihulga suurenemist. Uriinihulga täheldatud suurenemine ei olnud annussõltuv ega kliiniliselt oluline. Inimestel üle 800 mg annustega kogemus puudub.

Metformiin

Metformiini kuni 85 g annuste puhul ei ole hüpopglükeemia juhtusid täheldatud, kuigi laktatsidoosi on neil puhkudel esinenud. Metformiini suur üleannustamine või kaasuvate riskitegurite esinemine võib viia laktatsidoosi tekkeni. Laktatsidoos on erakorraline meditsiiniline olukord ning seda peab ravima haiglas.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliinilisele seisundile vastavat ravi. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs. Empaglifloosiini eemaldamist hemodialüüsiga ei ole uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid; ATC-kood: A10BD20

Toimemehhanism

Synjardys on kombineeritud kaks teineteist täiendava toimemehhanismiga antihüperglükeemilist ravimpreparaati, mis parandavad glükeemilist kontrolli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel: naatrium-glükoosi kotransporter 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibiitor empaglifloosin ja biguaanide klassi kuuluv metformiinvesinikkloriid.

Empaglifloosin

Empaglifloosin on pöörduva toimega väga tugev (IC_{50} 1,3 nmol) ja selektiivne konkureeriv SGLT2 inhibiitor. Empaglifloosin ei inhibeeri teisi glükoositransportereid, mis on olulised glükoosi transportimiseks perifeersetesse kudedesse, ja on 5000 korda selektiivsem SGLT2 kui SGLT1 suhtes, mis on peamine glükoosi imendumisega seotud transporter soolestikus. Transporter SGLT2 on tugevalt ekspresseeritud neerudes, samas teistes kudedes ekspressioon puudub või on väga väike. SGLT2 kui peamine transporter on vastutav glükoosi glomerulaarfiltratsioonist tagasi vereringesse imendumise eest. 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel filtreerub ja imendub tagasi suurem kogus glükoosi.

Empaglifloosin parandab 2. tüüpi suhkurtõve korral glükeemilist kontrolli, vähendades glükoosi tagasiimendumist neerudes. Selle glükureetilise mehhanismiga neerude kaudu eritatava glükoosi hulk sõltub vere glükoosisisaldusest ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusest (GFR). SGLT2 inhibeerimine 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel põhjustab liigse glükoosi eritumist uriini. Peale selle suureneb empaglifloosinravi alustamisel naatriumi eritus, mis põhjustab osmootset diureesi ja intravaskulaarse veremahu langust.

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel suureneb glükoosi eritamine uriiniga kohe pärast empaglifloosini esimese annuse manustamist ja püsib kogu 24-tunnise annustamisintervalli ajal. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga püsis ka 4. ravinädala lõpus, olles 25 mg empaglifloosini annuse kasutamisel keskmiselt ligikaudu 78 g ööpäevas. Glükoosi uriiniga eritumise suurenemise tagajärjel vähenes koheselt 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust.

Empaglifloosin parandab nii paastu- kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Empaglifloosini toime ei sõltu beetarakkude funktsioonist ega insuliini sekretsioonist ning see tähendab madalat hüperglükeemiariski. Empaglifloosiniga täheldati beetarakkude töö surrogaatmarkerite, sealhulgas homeostaasi hindamismudeli β (HOMA- β ; *Homeostasis Model Assessment* β) paranemist. Peale selle põhjustab glükoosi eritumine uriiniga kalorikaotust, millega kaasneb keha rasvasisalduse vähenemine ja kehakaalu vähenemine. Empaglifloosinist tingitud glükosuuriaga kaasneb kerge diurees, mis võib anda püsiva mõõduka vererõhulanguse. Empaglifloosini kasutamisel täheldatud glükosuuria, natriurees ja osmootne diurees võivad osaleda kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate paranemises.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis alandab nii basaalselt kui ka söögijärgset glükoosikontsentratsiooni plasmas. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seega ei põhjusta hüperglükeemiat.

Metformiin toimib 3 toimemehhanismi kaudu:

- glükoosi tootmise vähendamine maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise kaudu;
- insuliinitundlikkuse suurendamine lihastes, parandades perifeerset glükoosi omastamist ja kasutamist;
- glükoosi soolest imendumise aeglustamine.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeenisünteesi, toimides glükogeeni süntaasile. Metformiin suurendab kõigi senituntud membraani glükoositransporterite (GLUT) transportimisvõimet.

Sõltumatult selle toimest glükeemiale, omab metformiin inimestel soodsaid toimed ka lipiidide metabolismile. See on leidnud kinnitust keskmise pikkusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes

uuringutes raviannuste kasutamisel: metformiin vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide tasemeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nii glükoosisalduse kontrolli parandamine kui ka kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamine moodustavad olulise osa 2. tüüpi suhkurtõve ravist.

Glükeemilist efektiivsust ja kardiovaskulaarseid tulemusnäitajaid hinnati kokku 9 topeltpimedas platsebo või toimiva ravimi kontrolliga vähemalt 24-nädalases kliinilises uuringus osalenud 10 366 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, kellest 2950 said lisaks metformiinravile 10 mg empaglifloosiini ja 3701 said lisaks metformiinravile 25 mg empaglifloosiini. Nendest patsientidest 266 või 264 patsienti raviti lisaks metformiinile ja insuliinile vastavalt 10 mg või 25 mg empaglifloosiiniga.

Empaglifloosiini ja metformiini kombineeritud ravi koos teiste antidiabeetiliste ravimpreparaatidega (pioglitason, sulfonüüluurea, DPP-4 inhibiitorid ja insuliin) või ilma nendeta kutsus esile kliiniliselt olulise paranemise järgmistes näitajates: HbA1c, paastujärgne plasma glükoosisaldus (FPG, *fasting plasma glucose*), kehakaal ning süstoolne ja diastoolne vererõhk. Empaglifloosiini 25 mg annuse manustamisel saavutati suuremal hulgal patsientidest HbA1c sihtväärtus (alla 7%) ja erakorralisi vahendeid vere glükoosisalduse alandamiseks oli vaja väiksemal hulgal patsientidel võrreldes empaglifloosiini 10 mg annuse ja platseeboga. 75-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati empaglifloosiinravi puhul väiksemat arvulist muutust HbA1c väärtuses. Algtaseme suurema HbA1c väärtusega kaasnes suurem HbA1c langus. Peale selle vähendas standardravile lisatud empaglifloosiin 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel kardiovaskulaarset suremust.

Empaglifloosiin täiendava ravimina lisaks metformiinile, sulfonüüluureale, pioglitasonile

Empaglifloosiini kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile, metformiinile ja sulfonüüluureale või pioglitasonile ja metformiinile saavutati platseeboga võrreldes statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) HbA1c väärtuse ja kehakaalu vähenemine (tabel 3). Lisaks sellele saavutati platseeboga võrreldes kliiniliselt tähenduslik FPG ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine. Uuringu topeltpimedas platseebokontrolliga jätkuosas püsisid HbA1c, kehakaalu ja vererõhu langused 76. nädalani.

Tabel 3. 24-nädalaste platseebokontrolliga uuringute efektiivsuse tulemused.

Kasutamine lisaks metformiinravile^a			
	Platsebo	Empaglifloosiin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,90	7,94	7,86
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
HbA1c \geq 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	79,73	81,59	82,21
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)

N	207	217	213
Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,6	129,6	130,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Kasutamine lisaks metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsioonravile^a			
	Platseebo	Empaglifloosin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,15	8,07	8,10
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
HbA1c ≥ 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	76,23	77,08	77,50
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,8	128,7	129,3
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Kasutamine lisaks pioglitasoon + metformiinravile^b			
	Platseebo	Empaglifloosin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,15	8,07	8,10
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
HbA1c ≥ 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	79,45	79,44	80,98
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,40	-1,74	-1,59
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)

N	124	125	127
Süstoolne vererõhk (mmHg)^{2,3}			
Algväärtus (keskmine)	125,5	126,3	126,3
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,8	-3,5	-3,3
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vere glükoosisalduse alandaja kasutamist.

^b Alarühmade analüüs patsientidel, kes said täiendavalt ravi metformiiniga (FAS, LOCF)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri osana ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist.

* p-väärtus < 0,0001

** p-väärtus < 0,01

Empaglifloosiin kombinatsioonis metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel

Varem ravi mittesaanud patsientidel viidi empaglifloosiini efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks läbi faktoriaalse ülesehitusega 24-nädalat kestnud uuring. Ravi empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooniga (annustes 5 mg ja 500 mg; 5 mg ja 1000 mg; 12,5 mg ja 500 mg ning 12,5 mg ja 1000 mg manustatuna kaks korda ööpäevas) andis tulemuseks HbA1c statistiliselt olulise paranemise (tabel 4) ning viis suurema FPG vähenemise (võrreldes monoterapiatega) ning kehakaalu languseni (võrreldes metformiiniga).

Tabel 4. Efektiivsusnäitajad 24. nädalal; empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni ning individuaalsete koostisosade võrdlus^a

	Empaglifloosiin 10 mg ^b			Empaglifloosiin 25 mg ^b			Metformiin	
	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	metfor- miinita	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 m g ^c	metfo- r- miinit a	1000 mg	2000 m g
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Algväärtus (keskmine)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Muutus algväärtusest ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
<i>Vs. empa</i> (95% CI) 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)			
<i>Vs. met</i> (95% CI) 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 = metformiin; empa = empaglifloosiin

¹ Keskmine kohandatud algväärtusele

^a Analüüsid teostati täisanalüüsiandmestikul (FAS); analüüsimisel lähtuti täheldatud juhtudest

^b Metformiiniga samaaegsel manustamisel anti kahes võrdseteks osadeks jaotatud annuses ööpäevas

^c Anti kahes võrdseteks osadeks jaotatud annuses ööpäevas

* HbA1c p ≤ 0,0062

Empaglifloosiin patsientidel, kelle haigus ei allunud piisavalt metformiin- ja linagliptiinravile

Patsientidel, kelle haigus ei allunud metformiini ja linagliptiini 5 mg annuse kasutamisel piisavalt ravile, andis ravi nii 10 mg kui 25 mg empaglifloosiini annusega tulemuseks statistiliselt olulise (p < 0,0001) languse nii HbA1c sisalduses kui kehakaalus (tabel 5) platseeboga võrreldes. Lisaks

vähenes ka FPG ning süstoolne ja diastoolne vererõhk platseeboga võrreldes kliiniliselt olulisel määral.

Tabel 5. 24-nädalase platseebokontrolliga uuringu efektiivsusnäitajad patsientidel, kelle haigus ei allunud metformiini ja linagliptiini 5 mg annuse kasutamisel piisavalt ravile

Kasutamine täiendava ravimina lisaks metformiinile ja 5 mg linagliptiinile			
	Platseebo⁵	Empaglifloosin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Algväärtus (keskmine)	7,96	7,97	7,97
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,14	-0,65	-0,56
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
HbA1c ≥7% algväärtuselt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²			
N	106	109	110
Kehakaal (kg)³			
Algväärtus (keskmine)	82,3	88,4	84,4
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Süstoolne vererõhk (mmHg)⁴			
Algväärtus (keskmine)	130,1	130,4	131,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

² Statistilist olulisust ei ole hinnatud; ei kuulu teiseste tulemusnäitajate järjestikuste analüüsimisprotseduuride hulka

³ FAS-i (OC) MMRM mudel hõlmas ravieelset HbA1c-d, ravieelset eGFR-i (MDRD), geograafilist piirkonda, visiiti, ravi ning visiiditi ravi interaktsiooni. Kehakaaluks märgiti ravieelsed näitajad.

⁴ MMRM mudelis olid SBP ja ravieelne HbA1c lineaarsed ühismuutujad ning ravieelne eGFR, geograafiline piirkond, visiit ning visiiditi ravi interaktsioon fikseeritud näitajad.

⁵ Platseeborühma randomiseeritud patsiendid said platseebot ja lisaks sellele linagliptiini annuses 5 mg koos metformiini taustaraviga

⁶ Empaglifloosiini 10 mg või 25 mg rühma randomiseeritud patsiendid said empaglifloosiini annuses 10 mg või 25 mg ja linagliptiini annuses 5 mg koos metformiini taustaraviga

* p-väärtus < 0,0001

Patsientide eelmääratletud alarühmas, kus uuritavate HbA1c algväärtus oli 8,5% või rohkem, oli HbA1c muutus võrreldes algväärtusega empaglifloosiini 10 mg või 25 mg annuse 24-nädalasel kasutamisel platseeboga võrreldes -1,3% (p < 0,0001).

24 kuu andmed, kus metformiinile lisati empaglifloosiini, võrreldes glimepiriidiga

Uuringus, milles võrreldi empaglifloosiini 25 mg annuse ja glimepiriidi (kuni 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel ainult metformiiniga ei olnud saavutatud küllaldast vere glükoosisalduse kontrolli, saadi üks korda ööpäevas kasutatud empaglifloosinraviga glimepiriidiga võrreldes suurem HbA1c vähenemine (tabel 6) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine. Kord ööpäevas

manustatava empaglifloosiniga saadi statistiliselt oluline kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine, hüpotlükeemiat esines glimepiriidiga võrreldes statistiliselt oluliselt väiksemal osal patsientidest (2,5% empaglifloosini ja 24,2% glimepiriidi rühmas, $p < 0,0001$).

Tabel 6. 104. nädala efektiivsustulemused toimiva ravimiga kontrollitud uuringus, milles omavahel võrreldi empaglifloosini ja glimepiriidi kasutamist täiendava ravina lisaks metformiinile.^a

	Empaglifloosin 25 mg	Glimepiriid ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Algväärtus (keskmine)	7,92	7,92
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,66	-0,55
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
HbA1c \geq 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	33,6	30,9
N	765	780
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	82,52	83,03
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-3,12	1,34
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Süstoolne vererõhk (mmHg)³		
Algväärtus (keskmine)	133,4	133,5
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-3,1	2,5
Erinevus võrreldes glimepiriidiga ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, *full analysis set*), kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne erakorralise vere glükoosisisalduse alandaja kasutamist.

^b Kuni 4 mg glimepiriidi

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri osana ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist.

* p-väärtus < 0,0001 samaväärsuse korral ja p-väärtus = 0,0153 paremuse korral

** p-väärtus < 0,0001

Täiendava ravimina lisaks insuliinile

Empaglifloosin täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile

Empaglifloosini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile koos samaaegse metformiinraviga hinnati 52-nädalases topeltpimedas platseebkontrolliga uuringus. Esimese 18 nädala ja viimase 12 nädala jooksul hoiti insuliiniannus stabiilsena, kuid 19. kuni 40. nädalal korrigeeriti insuliini annuseid, et saavutada söögieelne veresuhkur < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] ja söögijärgne veresuhkur < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

18. nädalal saavutati empaglifloosiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 7).

52. nädalaks oli empaglifloosinraviga saavutatud statistiliselt oluline HbA1c langus ja insuliinivajaduse vähenemine võrreldes platseeboga ning kehakaalu langus.

Tabel 7. Efektiivsustulemused 18. ja 52. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile ja samaaegsele metformiinravile.

	Platseebo	empaglifloosiin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) 18. nädalal^a			
Algväärtus (keskmine)	8,29	8,42	8,29
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) 52. nädalal^b			
Algväärtus (keskmine)	8,26	8,43	8,38
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
HbA1c ≥ 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) 52. nädalal^{b,2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insuliiniannus (RÜ ööpäevas) 52. nädalal^{b,3}			
Algväärtus (keskmine)	91,01	91,77	90,22
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	12,84	0,22	-2,25
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Kehakaal (kg) 52. nädalal^b			
Algväärtus (keskmine)	97,78	98,86	94,93
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,42	-2,47	-1,94
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Alarühmade analüüs patsientidel, kes said täiendavalt ravi metformiiniga (FAS, LOCF)

^b Alarühmade analüüs patsientidel, kes said täiendavalt ravi metformiiniga (PPS-lõpuleviijad, LOCF)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri osana ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ 19.–40. nädalal: ravieesmärgiga raviskeem insuliiniannuse kohandamiseks, et saavutada eelnevalt määratletud veresuhkru sihtväärtused (söögieelne veresuhkur < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), söögijärgne < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)).

* p-väärtus ≤ 0,0005

** p-väärtus < 0,005

Empaglifloosiin lisaks baasinsuliinile

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina lisaks baasinsuliinile koos samaaegse metformiinraviga hinnati 78-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Esimese 18 nädala jooksul hoiti insuliiniannus stabiilsena, kuid järgneva 60 nädala jooksul annust korrigeeriti, et saavutada FPG < 110 mg/dl.

18. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine. Eesmärgiks seatud HbA1c väärtuse < 7% saavutas HbA1c \geq 7,0% algväärtusega patsientidest empaglifloosiini rühmas suurem osa kui platseeborühmas (tabel 8).

78. nädalal püsis empaglifloosiini HbA1c väärtust ja insuliiniannust vähendav toime. Lisaks alanesid empaglifloosiiniga FPG, kehakaal ja vererõhk.

Tabel 8. Efektiivsustulemused 18. ja 78. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks baasinsuliinile koos metformiiniga.^a

	Platseebo	Empaglifloosiin 10 mg	Empaglifloosiin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) 18. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,02	8,21	8,35
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) 78. nädalal			
Algväärtus (keskmine)	8,03	8,24	8,29
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Baasinsuliini annus 78. nädalal (RÜ ööpäevas)			
Algväärtus (keskmine)	49,61	47,25	49,37
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	4,14	-2,07	-0,28
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Täisanalüüsiandmestiku (FAS, *full analysis set*) alarühmade analüüs patsientidel, kes said metformiini - ravi lõpetajad, kasutades viimase teadaoleva tulemuse edasikandmist (LOCF, *last observation carried forward*) enne vere glükoosisisalduse sümptomaatilist ravi.

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

* p-väärtus < 0,0001

** p-väärtus = 0,025

Empaglifloosin ja linagliptiin kui täiendav ravi lisaks metformiinile

Ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsientidel tehtud topeltpimedas uuringus saadi 24-nädalasel ravil mõlema empaglifloosiiniannuse pluss linagliptiini ja metformiinravi kombinatsiooniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine ($p < 0,0001$) (-1,08% muutus 10 mg empaglifloosiini pluss 5 mg linagliptiini rühmas; -1,19% muutus 25 mg empaglifloosiini pluss 5 mg linagliptiini rühmas; -0,70% muutus 5 mg linagliptiini rühmas; kõik muutused võrreldes algväärtusega). 5 mg linagliptiiniga võrreldes saavutati empaglifloosiini mõlema annuse pluss 5 mg linagliptiiniga FPG ja vererõhu statistiliselt oluline vähenemine. Mõlemad annused andsid tulemuseks statistiliselt olulise kehakaalu languse, seda nii kilogrammides kui protsentuaalses muutuses. Eesmärgiks seatud HbA1c väärtuse $< 7\%$ saavutas HbA1c $\geq 7,0\%$ algväärtusega patsientidest empaglifloosiini pluss linagliptiini rühmas rohkem patsiente kui 5 mg linagliptiini rühmas. HbA1c kliiniliselt oluline vähenemine püsis 52 nädalat.

Empaglifloosiini manustamine kaks korda ööpäevas võrreldes manustamisega üks kord ööpäevas täiendava ravimina lisaks metformiinravile

Empaglifloosiini kaks korda ööpäevas manustamise võrreldes üks kord ööpäevas manustamise (ööpäevane annus 10 mg ja 25 mg) efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina metformiini monoterapiale ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsientidel hinnati 16-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. 16-nädalase ravi järel oli kõigis empaglifloosiini ravirühmades saavutatud oluline HbA1c vähenemine algväärtuselt (kogukeskmise 7,8%) võrreldes platseeboga. Empaglifloosiini kaks korda ööpäevas manustamisel lisaks metformiinile saadi HbA1c võrreldav vähenemine võrreldes üks kord ööpäevas manustamisega, kusjuures ravitulemuse erinevus HbA1c vähenemise osas algväärtuselt kuni 16. nädalani oli 5 mg empaglifloosiini kaks korda ööpäevas manustamisel võrreldes 10 mg empaglifloosiini manustamisega üks kord ööpäevas -0,02% (95% usaldusvahemik -0,16; 0,13) ja 12,5 mg empaglifloosiini kaks korda ööpäevas manustamisel võrreldes 25 mg empaglifloosiini manustamisega üks kord ööpäevas -0,11% (95% usaldusvahemik -0,26; 0,03).

Kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus EMPA-REG-OUTCOME võrreldi 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel standardravile lisatud empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuseid (koondandmed) platseeboga. Kokku raviti 7020 patsienti (empaglifloosin 10 mg: 2345; empaglifloosin 25 mg: 2342; platseebo: 2333), keda jälgiti keskmiselt 3,1 aasta jooksul. Keskmise vanus oli 63 aastat, keskmine HbA1c oli 8,1% ja 71,5% patsientidest olid meessoost. Uuringu alguses kasutas 74% patsientidest metformiini, 48% insuliini ja 43% sulfonüüluureat. Ligikaudu pooltel patsientidest (52,2%) oli eGFR 60...90 ml/min/1,73 m²; 17,8%-l patsientidest 45...60 ml/min/1,73 m² ja 7,7%-l patsientidest 30...45 ml/min/1,73 m².

12. nädalal täheldati HbA1c kohandatud keskmise paranemist võrreldes ravieelsete näitajatega platseeborühmas 0,11% (0,02) ning empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,65% (0,02) ja 0,71% (0,02). Pärast esimest 12 ravinädalat optimeerus glükoosisisalduse kontroll sõltumatult uuringuravist. Seetõttu oli 94. nädalaks toime nõrgenenud ning HbA1c kohandatud keskmise paranemine oli platseeborühmas 0,08% (0,02) ning empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,50% (0,02) ja 0,55% (0,02).

Empaglifloosin oli tõhusam kui platseebo kardiovaskulaarsest suremusest, mittefataalsest müokardiinfarktist või mittefataalsest insuldist koosneva esmase liittulemusnäitaja vähendamisel. Selle liittulemusnäitaja vähenemine saavutati peamiselt kardiovaskulaarsete surmajuhtumite olulise vähenemise arvel, samas kui puudus oluline muutus mittefataalsete müokardiinfarktide ja mittefataalsete insultide arvus. Kardiovaskulaarsete surmade vähenemine oli empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades võrdne (joonis 1) ning seda kinnitas üldise elulemuse paranemine (tabel 9).

DPP-4 inhibiitorite kasutajatel ja mustanahalistel patsientidel ei ole kardiovaskulaarse suremuse ennetamise efektiivsus paikapidavalt tõestatud, kuna nende rühmade esindatus EMPA-REG-OUTCOME uuringus oli piiratud.

Tabel 9. Ravitoime esmase liitlõmumusnäitaja, selle komponentide ja suremuse põhjal^a

	Platseebo	Empaglifloosin^b
N	2333	4687
Aeg esimese kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldini N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
Paremuse p-väärtus		0,0382
Kardiovaskulaarsete surmade arv (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-väärtus		< 0,0001
Mittefataalsete müokardiinfarktide arv (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-väärtus		0,2189
Mittefataalsete insultide arv (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		1,24 (0,92; 1,67)
p-väärtus		0,1638
Kõikide surmajuhtumite arv (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		0,68 (0,57; 0,82)
p-väärtus		< 0,0001
Mittekardiovaskulaarsete surmade arv (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)*		0,84 (0,60; 1,16)

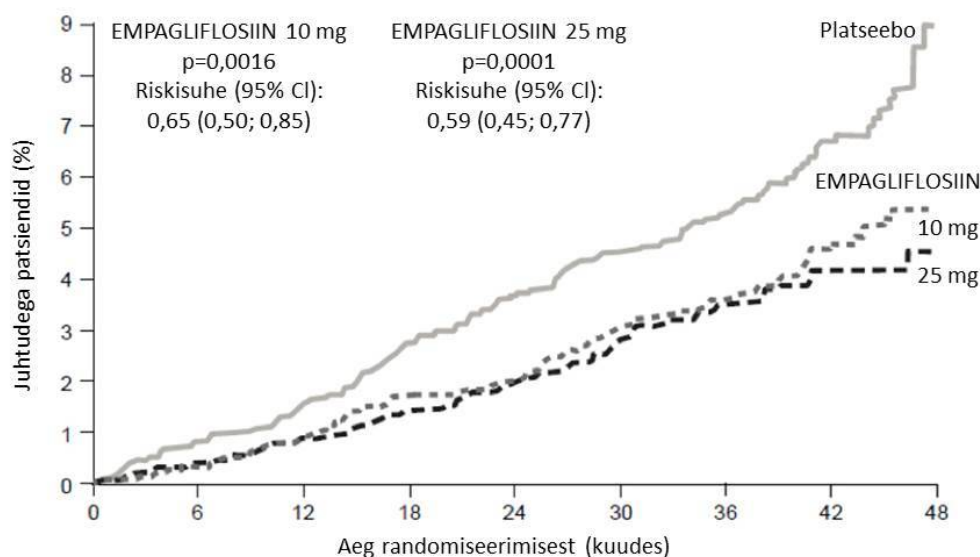
^a Ravirühm, st patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit

^b Empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annused kokku

* Kuna uuringuandmed kaasati vaheanalüüsi, kohandus neile kahepoolne 95,02% usaldusvahemik, mis vastab olulisuselt alla 0,0498 jäävale p-väärtusele.

Joonis 1. Aeg kardiovaskulaarse surmani uuringus EMPA-REG-OUTCOME

Empaglifloosiini individuaalsed annused vs. platseebo



Ohustatute arv									
EMPAGLIFLOSIIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOSIIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Platseebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Veresuhkur 2 tundi pärast sööki

Empaglifloosiini kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile või metformiin + sulfonüüluureale saavutati 24. nädalaks kliiniliselt oluline vähenemine 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosisisalduses (toidutaluvustestis) (lisaravimina metformiinile: platseebo +5,9 mg/dl, 10 mg empaglifloosiin -46,0 mg/dl, 25 mg empaglifloosiin -44,6 mg/dl; lisaravimina metformiin + sulfonüüluureale: platseebo -2,3 mg/dl, 10 mg empaglifloosiin -35,7 mg/dl, 25 mg empaglifloosiin -36,6 mg/dl).

HbA1c \geq 9% algväärtusega patsiendid

Eelnevalt määratletud analüüs patsientidel HbA1c algväärtusega \geq 9,0% näitas, et ravi 10 mg või 25 mg empaglifloosiiniga lisaks metformiinile vähendas 24. nädalal statistiliselt oluliselt HbA1c väärtust võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega oli 25 mg empaglifloosiini rühmas -1,49%, 10 mg empaglifloosiini rühmas -1,40% ja platseeborühmas -0,44%).

Kehakaal

Nelja platseebokontrolliga uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati empaglifloosiiniga (68% patsientidest said lisaks metformiini) 24. nädalaks võrreldes platseeboga kehakaalu vähenemine (10 mg empaglifloosiini rühmas -2,04 kg, 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,26 kg ja platseeborühmas -0,24 kg), mis püsis kuni 52. nädalani (10 mg empaglifloosiini rühmas -1,96 kg, 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,25 kg ja platseeborühmas -0,16 kg).

Vererõhk

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust hinnati 12-nädalases topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus kõrge vererõhuga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes kasutasid muud antidiabeetilist ravimit ja kuni 2 antihüpertensiivset ravimit. Kord ööpäevas manustatud empaglifloosiiniga saavutati oluline HbA1c langus ja ambulatoorse vererõhumonitooringu kohaselt ka 24 tunni keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu langus (tabel 10). Empaglifloosiiniga saavutati istuva asendi süstoolse vererõhu ja diastoolse vererõhu langus.

Tabel 10. Empaglifloosiini 12. nädala efektiivsustulemused raviga ohjamata vererõhu ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel platseeboga kontrollitud uuringus.^a

	Platseebo	empaglifloosiin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) 12. nädalal¹			
Algväärtus (keskmine)	7,90	7,87	7,92
Muutus võrreldes algväärtusega ²	0,03	-0,59	-0,62
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% usaldusvahemik) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 tunni süstoolne vererõhk 12. nädalal³			
Algväärtus (keskmine)	131,72	131,34	131,18
Muutus võrreldes algväärtusega ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Erinevus võrreldes platseeboga ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 tunni diastoolne vererõhk 12. nädalal³			
Algväärtus (keskmine)	75,16	75,13	74,64
Muutus võrreldes algväärtusega ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Erinevus võrreldes platseeboga ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, full analysis set)

¹ LOCF, erakorraliste diabeediravimite järgsed väärtused eemaldatud.

² Keskmise väärtus on korrigeeritud HbA1c ja eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja vererõhuravimite arvu suhtes.

³ LOCF, erakorraliste diabeediravimite ja erakorraliste vererõhuravimite muutmise järgsed väärtused eemaldatud.

⁴ Keskmise väärtus on korrigeeritud süstoolse vererõhu algväärtuse, HbA1c ja eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja vererõhuravimite ravimite arvu suhtes.

⁵ Keskmise väärtus on kohandatud diastoolse vererõhu algväärtuse, HbA1c algväärtuse, eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja antihüpertensiivsete ravimite arvu suhtes.

* p-väärtus < 0,0001

** p-väärtus < 0,001

Nelja platseebokontrolliga uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati empaglifloosiini raviga (68% patsientidest said lisaks metformiini) 24. nädalaks süstoolse vererõhu langus (10 mg empaglifloosiini rühmas -3,9 mmHg, 25 mg empaglifloosiini rühmas -4,3 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg) ja diastoolse vererõhu langus (10 mg empaglifloosiini rühmas -1,8 mmHg, 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,0 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg), mis püsisid 52. nädalani.

Metformiin

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud vere glükoosisalduse intensiivse jälgimise pikaajalist kasu 2. tüüpi suhkurtõve korral. Pärast dieedi ebaefektiivselt osutumist metformiiniga ravitud ülekaalulistelt patsientidelt saadud tulemuste analüüs näitas:

- suhkurtõvega seotud mis tahes tüsistuste absoluutse riski olulist vähenemist metformiini rühmas (29,8 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0023$, ja võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapiaga rühmadega (40,1 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- suhkurtõvega seotud mis tahes suremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiini rühmas 7,5 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 12,7 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldsuremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiini rühmas 13,5 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi rühmaga, kus oli 20,6 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$), ja võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapiaga rühmadega, kus oli 18,9 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski olulist vähenemist: metformiini rühmas 11 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 18 kõrvaltoimet 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Synjardyga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Synjardy

Tervetel inimestel läbi viidud bioekvivalentsuuringute tulemused näitasid, et Synjardy (empaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg ja 12,5 mg/1000 mg kombineeritud tabletid on bioekvivalentsed empaglifloosiini ja metformiini vastavate annustega, mida manustati koos, aga eraldi tablettidena.

Empaglifloosiini/metformiini 12,5 mg/1000 mg manustamine täis kõhuga põhjustas empaglifloosiini AUC 9% ja C_{max} 28% vähenemise võrreldes paastu tingimustega. Metformiini korral vähenes AUC paastu tingimustega võrreldes 12% ja C_{max} vähenes 26%. Toidu toimet empaglifloosiinile ja metformiinile ei peeta kliiniliselt oluliseks. Kuna metformiini on soovitatav manustada koos söögiga, soovitatakse ka Synjardyt manustada koos toiduga.

Alljärgnevad väited peegeldavad Synjardy individuaalsete toimeainete farmakokineetilisi omadusi.

Empaglifloosin

Imendumine

Empaglifloosiini farmakokineetikat on laialdaselt uuritud tervetel vabatahtlikel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. 5 mg annuse suukaudse manustamise järel imendus empaglifloosin kiiresti, saavutades plasma tippkontsentratsiooni (t_{max} mediaan) 1,5 tundi pärast manustamist. Seejärel plasmakontsentratsioon vähenes bifaasiliselt, kiire jaotumisfaasi ja suhteliselt aeglase terminaalfaasiga. 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel oli tasakaalukontsentratsioonil keskmine plasma AUC 1870 nmol.h ja C_{max} 259 nmol/l; 25 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel olid need väärtused 4740 nM.h ja 687 nmol/l. Empaglifloosiini süsteemne ekspositsioon suurenes annussõltuval viisil. Empaglifloosiini ühekordse annuse ja küllastuskontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid viitavad lineaarsele farmakokineetikale ajas. Tervete vabatahtlike ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vahel puudusid kliiniliselt olulised erinevused empaglifloosiini farmakokineetikas.

5 mg empaglifloosiini kaks korda ööpäevas manustamise ja 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamise farmakokineetikat võrreldi tervetel inimestel. Empaglifloosiini üldine ekspositsioon (AUC_{ss}) 24-tunnise perioodi jooksul oli 5 mg empaglifloosiini kaks korda ööpäevas manustamisel sama kui 10 mg empaglifloosiini manustamisel üks kord ööpäevas. Ootuspäraselt saavutati 5 mg empaglifloosiini kaks korda ööpäevas manustamisel võrreldes 10 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisega väiksem C_{max} ja kõrgem empaglifloosiini järgmise annuse eelne baaskontsentratsioon (C_{min}).

25 mg empaglifloosiini manustamine pärast suure rasva- ja kalorisisaldusega söögikorda oli ekspositsioon veidi väiksem; paastutingimustega võrreldes vähenes AUC ligikaudu 16% ja C_{max} ligikaudu 37%. Kõnealust toidu toimet empaglifloosiini farmakokineetikale ei peetud kliiniliselt oluliseks, mistõttu empaglifloosiini võib manustada koos toiduga või ilma. Samasugused tulemused saadi siis, kui Synjardy (empaglifloosin/metformiin) kombineeritud tablette manustati koos suure rasvasisalduse ja suure kaloraaziga toiduga.

Jaotumine

Näiline jaotusruumala küllastuskontsentratsioonil on populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnanguliselt 73,8 l. Pärast [^{14}C]-empaglifloosiini suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele, jaotus sellest erütrotsüütidesse ligikaudu 37% ning plasmavalkudega seondus 86%.

Biotransformatsioon

Inimese plasmas ei tuvastatud empaglifloosiini peamisi metaboliite, mis on määratletud kui vähemalt 10% kõigist ravimiga seotud ainetest; kõige sagedamini esinenud metaboliidid olid kolm glükuroniidkonjugaati (2-, 3- ja 6-O-glükuroniid). *In vitro* uuringute alusel võib arvata, et empaglifloosiini peamine metabolismitee inimestel on glükuroonimine uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 poolt.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt on empaglifloosiini näiline lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg hinnanguliselt 12,4 tundi ja näiline kliirens suukaudsel manustamisel 10,6 l/h. Empaglifloosiini suukaudsel manustamisel olid isikutevahelised erinevused ja jääkerinevused vastavalt 39,1% ja 35,8%. Kord ööpäevas manustamisel saavutati empaglifloosiini küllastus seisundi plasmakontsentratsioon viiendaks annuseks. Küllastuskontsentratsioonil täheldati kooskõlas poolväärtusajaga plasma AUC suhtes kuni 22% akumuleerumist. Pärast [^{14}C]-empaglifloosiini lahuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus ligikaudu 96% ravimiga manustatud radioaktiivsusest väljaheitega (41%) või uriiniga (54%). Valdav osa roojaga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim, ligikaudu pool uriiniga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30...< 90 ml/min) ja neerupuudulikkusega / lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD, *end stage renal disease*) patsientidel suurenes empaglifloosiini AUC võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega vastavalt 18%, 20%, 66% ja 48%. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli mõõduka neerupuudulikkusega ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusega / lõppstaadiumi neeruhaigusega isikutel sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli kerge ja raske neerupuudulikkusega isikutel ligikaudu 20% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et empaglifloosiini näiline kliirens suukaudsel manustamisel vähenes koos kreatiniini kliirensi vähenemisega, põhjustades ravimiga kokkupuute suurenemist.

Maksapuudulikkus

Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsientidel suurenes empaglifloosiini AUC normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes vastavalt 23%, 47% ja 75% ning C_{\max} ligikaudu 4%, 23% ja 48%.

Kehamassi indeks (KMI)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud kehamassi indeksil kliiniliselt olulist mõju empaglifloosiini farmakokineetikale. Selle analüüsi kohaselt oli AUC 30, 35 ja 45 kg/m² KMI-ga patsientidel hinnanguliselt 5,82%, 10,4% ja 17,3% väiksem, võrreldes 25 kg/m² kehamassi indeksiga patsientidega

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei mõjutanud sugu kliiniliselt olulisel määral empaglifloosiini farmakokineetikat.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt oli 25 kg/m² kehamassi indeksiga asiaatidel AUC hinnanguliselt 13,5% kõrgem kui 25 kg/m² kehamassiindeksiga mitteasiaatidel.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud vanusel kliiniliselt olulist mõju empaglifloosiini farmakokineetikale.

Lapsed

Lastel empaglifloosiini farmakokineetikat uuritud ei ole.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse järel saavutatakse t_{\max} 2,5 tunni pärast. Metformiinvesinikkloriidi 500 mg või 850 mg absoluutne bioaadavus on tervetel inimestel ligikaudu 50...60%. Suukaudse annuse järel moodustas roojaga eritatud imendumata osa 20...30% annusest. Suukaudse manustamise järel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Oletatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini soovitatavate annuste ja manustamisskeemide korral saavutatakse plasma püsikontsentratsioon 24...48 tunni jooksul ning üldiselt on see vähem kui 1 mikrogrammi milliliitris. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{\max}) ka maksimaalsete annuste juures 5 mikrogrammi milliliitris.

Toit vähendab ja aeglustab veidi metformiini imendumist. Pärast 850 mg metformiinvesinikkloriidi annuse manustamist täheldati 40% väiksemat maksimaalset plasmakontsentratsiooni, 25% väiksemat AUC-d ja 35-minutilist hilinemist maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamisel. Nimetatud väärtuste vähenemise kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine

Seonduvus plasmavalkudega on kaduvväike. Metformiin siseneb erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on väiksem kui maksimaalne plasmakontsentratsioon ning see saavutatakse ligikaudu samal ajal. Erütrotsüüdid on tõenäolisimalt teine jaotusruum. Keskmise jaotusruumala (Vd) oli vahemikus 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiin eritatakse muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin eritatakse glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamise järel on näiline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerufunktsiooni kahjustuse korral väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiniini kliirensiga ja seega pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiini sisalduse suurenemist plasmas.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Üksikannuse uuring: metformiinvesinikkloriidi 500 mg üksikannuse manustamise järel oli laste farmakokineetiline profiil samasugune nagu tervetel täiskasvanutel.

Korduvannuse uuring: metformiini 500 mg annuse korduvmanustamise järel kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) lastel vastavalt ligikaudu 33% ja 40% väiksem kui suhkurtõvega täiskasvanutel, kellele manustati 500 mg metformiini kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Kuna annus tiitritakse individuaalselt lähtuvalt glükeemilisest kontrollist, on nendel tulemustel vaid piiratud kliiniline tähtsus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Empaglifloosin ja metformiin

Empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooniga tehti rottidel kuni 13-nädalased üldtoksilisuse uuringud, milles võrreldes empaglifloosiini ja metformiini eraldi manustamisega täiendavaid sihtorganeid ei selgunud. Kombineeritud ravi korral olid mõned reaktsioonid tugevamad, näiteks toime neerude füsioloogiale, elektrolüütide tasakaalule ning happe/aluse tasakaalule. Kõrvaltoimena arvestamiseks oli küllalt väljendunud siiski ainult hüpokloreemia ja seda ekspositsiooni juures, mis oli empaglifloosiini ja metformiini maksimaalse soovitatava annusega saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist (AUC) vastavalt ligikaudu 9 ja 3 korda suurem.

Tiinetel rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuring ei näidanud empaglifloosiini ja metformiini koosmanustamisega seostatavaid teratogeenseid toimeid ekspositsioonidel, mis olid ligikaudu 14 korda suuremad kui empaglifloosiini kõrgeima annusega seostatav kliiniline ekspositsioon (AUC), ja 4 korda suurem kui metformiini 2000 mg annusega seostatav kliiniline ekspositsioon (AUC).

Empaglifloosin

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, fertiilsuse ja varase arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel ja koertel tehtud pikaajalise toksilisuse uuringutes täheldati toksilisuse tunnuseid plasmakontsentratsioonidel, mis olid empaglifloosiini kliinilistest annustest 10 või rohkem korda kõrgemad. Toksilisus oli enamjaolt kooskõlas glükoosi uriiniga eritumise ja elektrolüütide tasakaaluhäirete sekundaarse farmakoloogiaga, sealhulgas kehakaalu ja keha rasvasisalduse vähenemine, suurenenud toidutarbimine, kõhulahtisus, dehüdratsioon, seerumi glükoosisisalduse

väheneb ja teiste seeruminäitajate tõus, mis peegeldavad valgu ainevahetuse suurenemist ja glükoneogeneesi, uriini muutused nagu polüuuria ja glükosuuria ning mikroskoopilised muutused, sealhulgas mineraliseerumine neerudes ja mõnes pehmes koes ning veresoonte kudedes. Mõnel liigil täheldati neerudes liigest farmakoloogilisest toimest tingitud mikroskoopilisi muutusi, sealhulgas neerutorukeste laienemist ning neerutorukeste ja neeruvaagna mineraliseerumist ligikaudu 4 korda suurema kliinilise AUC juures kui empaglifloosiini 25 mg annusega saavutatav.

Empaglifloosin ei ole genotoksiline.

2-aastases kartsinogeensuuringus ei suurendanud empaglifloosin kasvajate esinemissagedust emastel rottidel kuni suurima annuseni 700 mg/kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 72 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon (AUC). Isastel rottidel täheldati suurimate annuste juures ravist tulenevaid healoomulisi vaskulaarseid proliferatiivseid kahjustusi (hemangiome) mesenteeriumi lümfisõlmedes, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg/kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 26 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Rottidel täheldati annusel 300 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas munandi interstitsiaalrakkude kasvajate suuremat esinemissagedust, kuid seda ei täheldatud annusel 100 mg/kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 18 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Mõlemad kasvajakasv on rottidel sagedased ja on vähetõenäoline, et need tulemused on inimestel asjakohased.

Empaglifloosin ei suurendanud kasvajate esinemissagedust emastel hiirtel kuni annuseni 1000 mg/kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 62 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Empaglifloosin tekitab isastel rottidel annusel 1000 mg/kg kohta ööpäevas neerukasvajaid, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg/kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Nende kasvajate tekkemehhanism on seotud isaste hiirte loomuliku eelsoodumusega neeruhaigustele ja seda metaboolset rada inimestel ei esine. Isastel hiirtel esinevaid neerukasvajaid ei peeta inimeste puhul asjakohasteks.

Raviannustega inimesel saavutatavast ekspositsioonist küllaldaselt suurema ekspositsiooni puhul ei omanud empaglifloosin kõrvalmõju fertiilsusele või varasele lootearengule. Organtekke ajal manustatud empaglifloosin ei olnud teratogeenne. Emasloomale mürgistel annustel põhjustas empaglifloosin rottidel jäsemeluude paindeid ja suurendas küülikutel embrüote ja loodete hukkumist.

Rottidel tehtud pre- ja postnataalse toksilisuse uuringutes täheldati ligikaudu 4 korda empaglifloosiini maksimaalset kliinilist ekspositsiooni ületavate emaslooma ekspositsioonitasemete juureskaalu vähenemist järglastel. Sellist toimet ei täheldatud empaglifloosiini maksimaalse kliinilise ekspositsiooniga võrdse süsteemse ekspositsiooni juures. Selle leiu tähtsus inimestel ei ole teada.

Rottidel läbi viidud juveniilse toksilisuse uuringus, kus empaglifloosiini manustati 21. postnataalsest päevast kuni 90. postnataalse päevani, täheldati juveniilsetel rottidel mittekahjulikku, minimaalset kuni kergelt neerutuubulite ja neeruvaagna laienemist ainult annustel 100 mg/kg/ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui 25 mg maksimaalne kliiniline annus. Pärast 13-nädalast ravimivaba taastumisperioodi neid leide ei tuvastatud.

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse või reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini kahjulikku toimet inimesele. Wistar Hani rottidele manustamisel täheldati metformiini teratogeensust annustel 500 mg/kg kohta ööpäevas, mis on 7 korda suurem kui metformiini soovitatav annus inimesel; metformiini teratogeenne toime ilmnis valdavalt luustiku väärengute esinemissageduse suurenemisena.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Maisitärklis

Kopovidoon (K-väärtus nominaalselt 28)

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Makrogool 400

Titaandioksiid (E171)

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Maisitärklis

Kopovidoon (K-väärtus nominaalselt 28)

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Makrogool 400

Titaandioksiid (E171)

Talk

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannusteks perforeritud PVC/PVDC/alumiiniumblistrid.

Pakendid sisaldavad 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1; 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ja multipakid sisaldavad 120 (kaks 60 x 1 pakki), 180 (kaks 90 x 1 pakki) ja 200 (kaks 100 x 1 pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. mai 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/002 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/004 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/005 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/037 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/006 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (perforeeritud)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/850 mg tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKID – VAHEPAKEND ILMA SINISE RAAMITA – 5 mg/850 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 5 mg/850 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MULTIPAKI VÄLIMINE ÜMBRISETIKETT – SEALHULGAS SININE RAAM –
5 mg/850 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/010 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/011 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/012 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/013 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/014 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/038 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/015 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (perforeeritud)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKID – VAHEPAKEND ILMA SINISE RAAMITA – 5 mg/1000 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 5 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKI VÄLIMINE ÜMBRISETIKETT – SEALHULGAS SININE RAAM –
5 mg/1000 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/019 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/020 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/021 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/022 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/023 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/039 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/024 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (perforeeritud)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKID – VAHEPAKEND ILMA SINISE RAAMITA – 12,5 mg/850 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKI VÄLIMINE ÜMBRISETIKETT – SEALHULGAS SININE RAAM –
12,5 mg/850 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empagliflosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/028 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/029 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/030 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/031 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/032 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/040 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/033 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (perforeeritud)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKID – VAHEPAKEND ILMA SINISE RAAMITA – 12,5 mg/1000 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki osa; eraldi müük ei ole lubatud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKI VÄLIMINE ÜMBRISETIKETT – SEALHULGAS SININE RAAM –
12,5 mg/1000 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
2 pakki sisaldav multipakk, kummaski pakis 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Empaglifloosin/metformiinvesinikkloriid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Synjardy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Synjardy võtmist
3. Kuidas Synjardyt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Synjardyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Synjardy ja milleks seda kasutatakse

Synjardy on diabeediravim, mis sisaldab kahte toimeainet – empaglifloosiini ja metformiini.

- Empaglifloosin toimib neerudes oleva valgu, naatriumi-glükoosi kaastransporteri-2 (SGLT2) blokeerimise kaudu. SGLT2 takistab glükoosi (veresuhkur) eritumist uriini, põhjustades neerudes vere filtreerimise ajal glükoosi tagasiimendumist vereringesse. Seda valku blokeerides kutsub ravim esile veresuhkru, naatriumi (soola) ja vee eemaldamise uriini kaudu. Seeläbi langeb 2. tüüpi suhkurtõve tõttu kõrgeenenud veresuhkru sisaldus.
- Metformiini toime seisneb vere suhkrusisalduse langetamises erinevatel viisidel, peamiselt glükoosi tootmise pärssimises maksas.

Synjardyt kasutatakse lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanud (18-aastastel ja vanematel) patsientidel, kelle suhkurtõbe ei ole võimalik küllaldaselt ohjata ainult metformiini või metformiini ja teiste suhkurtõveravimite kombineerimise abil.

Synjardyt võib kasutada ka koos teiste diabeediravimitega. Need võivad olla suukaudsed ravimid või süstitavad ravimid nagu insuliin.

Lisaks muule võib Synjardyt kasutada alternatiivina empaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmisele. Üleannustamise vältimiseks ärge jätkake selle ravimi võtmise ajal empaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmist.

Ravi ajal tuleb jätkata dieedi järgimist ja säilitada füüsiline koormus nii, nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teile rääkinud.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille põhjuseks on nii teie geenid kui ka elustiil. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, siis teie kõhunääre ei tooda vere veresuhkru reguleerimiseks vajalikul määral insuliini või teie organism ei suuda oma insuliini tõhusalt kasutada. Selle tagajärjeks on kõrge veresuhkur ja see võib põhjustada meditsiinilisi probleeme, näiteks südamehaigusi, neeruhaigusi, nägemiskaotust ja verevarustuse vähenemist jäsemetes.

2. Mida on vaja teada enne Synjardy võtmist

Ärge võtke Synjardyt:

- kui olete empaglifloziini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teil on ravile allumatu diabeet koos näiteks raskekujulise hüperglükeemia (kõrge suhkrusisaldus veres), iiveldamise, oksendamise, kõhulahtisuse, kiire kaalulanguse, laktatsidoosi (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoosiga. Ketoatsidoosi puhul koguneb verre palju „ketokehasid“ ning see võib esile kutsuda diabeetilise kooma eelse seisundi. Sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebataoline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teil on olnud diabeetilise kooma eelne seisund;
- kui teil on raske infektsioon, nt infektsioon, mis kahjustab teie kopse, bronhiaalsüsteemi või neere. Rasked infektsioonid võivad põhjustada probleeme neerudega, mistõttu teid võib ohustada laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teie organism on kaotanud palju vett (dehüdratsioon), näiteks pikaajalise või raske kõhulahtisuse tõttu või kui te olete oksendanud mitu korda järjest. Dehüdratsioon võib põhjustada neeruhaigust, mistõttu teid võib ohustada metformiinist tingitud laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teil ravitakse ägedat südamepuudulikkust või kui teil on hiljuti olnud südamelihase infarkt või rasked vereringeprobleemid (nagu šokk) või kui teil on hingamisraskused. See võib põhjustada kudede hapnikuvaegust, mistõttu teid võib ohustada laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te tarbite liigselt alkoholi, kas iga päev või ainult aegajalt (vt lõik „Synjardy ja alkohol“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist ja ravi jooksul pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- vedelikukao ennetamise teemal;
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi – seda tüüpi suhkurtõbi algab tavaliselt noores eas ning sellisel juhul ei tooda teie keha üldse insuliini;
- kui teil esineb kiire kaalulangus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiire ja sügav hingamine, segasusseisund, unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi ebataoline lõhn, siis võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad olla „diabeetilise ketoatsidoosi“ tunnused, mis on suhkurtõve korral esineda võiv seisund, mida põhjustab „ketokehade“ arvu suurenemine teie uriinis või veres (tuvastatav analüüsidega). Diabeetilise ketoatsidoosi tekkeriski võivad suurendada pikaajaline paastumine, liigne alkoholitartamine, vedelikupuudus kehas, insuliinannuse äkiline vähendamine või suurenenud insuliinivajadus pärast mahukat operatsiooni või rasket haigust;
- kui olete 75-aastane või vanem, võib ravimist tingitud suurenenud uriinieritus mõjutada teie keha vedelikutasakaalu ja suurendada vedelikukaotuse riski. Selle võimalikud tunnused on loetletud lõigu 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ jaotises „Dehüdratsioon“;
- kui olete 85-aastane või vanem, kuna sel juhul ei tohi te Synjardy-ravi alustada;
- kui teil on raske neerupõletik või palavikuga kulgev kuseteedepõletik. Arst võib paluda teil Synjardy võtmist lõpetada, kuni olete paranenud;

Laktatsidoosi risk

Synjardy võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet nimega laktatsidoos, seda eelkõige juhul, kui teie neerud ei tööta korralikult. Laktatsidoosi tekkeriski suurendavad ka ravile allumatu diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarvitamine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mis tahes haigusseisundid, kui teatud kehapiirkonnas on hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raskekujuline südamehaigus).

Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Synjardy võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Synjardy võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Synjardy võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada Synjardy ravi.

Synjardy ravi ajal kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Jalgade hooldus

Kõik suhkurtõvega patsiendid peavad kontrollima regulaarselt oma jalgu ning järgima kõiki tervishoiutöötaja antud soovitusi jalgade hoolduse osas.

Uriini glükoosisisaldus

Ravimi võtmise ajal selle toimemehhanismi tõttu näitavad uriinianalüüsid, et uriin sisaldab suhkrut.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest seda ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Synjardy

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Synjardy võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada Synjardy ravi.

Teatage oma arstile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Synjardy annust. Eriti oluline on rääkida, kui:

- te võtate uriini eritumist suurendavaid ravimeid (diureetikume), kuna Synjardy võib suurendada liigse vedelikukaotuse ohtu; Arst võib paluda teil Synjardy võtmise lõpetada. Liigse vedelikukaotuse võimalikud tunnused on loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“;

- te võtate teisi veresuhkru sisaldust vähendavaid ravimeid, näiteks insuliini või sulfonüüluurea preparaate. Arst võib soovida nende teiste ravimite annust vähendada, et ennetada veresuhkru liigset alanemist (hüpoglükeemia);
- te võtate tsimetidiini, mis on maoprobleemide raviks kasutatav ravim;
- te võtate bronhodilataatoreid (beeta-2-agoniste), mida kasutatakse astma raviks;
- te võtate kortikosteroide (suu kaudu, süstina või sissehingatusena), mida kasutatakse põletiku raviks selliste haiguste nagu astma ja liigesepõletik korral;
- te võtate valu ja põletiku ravimeid (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib)
- te võtate teatud kõrge vererõhu ravimeid (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid)
- te võtate alkoholi sisaldavaid ravimeid (vt lõik „Synjardy ja alkohol“);
- teile manustatakse joodiga kontrastainet (radioloogiliste uuringute ajal kasutatavad ravimid, vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Synjardy ja alkohol

Vältige Synjardy võtmise ajal liigset alkoholi tarbimist, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Synjardyt ei tohi kasutada raseduse ajal. Ei ole teada, kas see ravim on sündimata lapsele kahjulik.

Metformiin eritub väikeses koguses rinnapiima. Ei ole teada, kas empaglifloosiin eritub rinnapiima. Synjardyt ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Synjardy mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Selle ravimi kasutamine koos sulfonüüluurearühma ravimite või insuliiniga võib põhjustada veresuhkru langust liiga madalale (hüpoglükeemiat), mis võib tekitada selliseid sümptomeid nagu värisemine, higistamine või nägemise muutused, mis omakorda võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete Synjardy kasutamise ajal peapööritust, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Synjardyt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Synjardy annus varieerub sõltuvalt teie seisundist ning teie hetkel võetavate diabeediravimite annustest. Teie arst kohandab teie annuseid vastavalt vajadusele ja ütleb teile täpselt, kui suures annuses seda ravimit kasutada.

Soovitatav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. Arst määrab teile Synjardy ravi alustuseks üldjuhul tabletid, mis sisaldavad sama annuse metformiini kui te juba võtate (850 mg või 1000 mg kaks korda ööpäevas) ning madalaima annuse empaglifloosiini (5 mg kaks korda ööpäevas). Juhul kui te juba võtate mõlemaid tablette eraldi, alustab arst Synjardy ravi tablettidega, mis sisaldavad mõlema ravimi vastavat annust. Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse.

Ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt koos veega alla.
- Seedetrakti häirete tekke tõenäosuse vähendamiseks võtke tablett sisse koos toiduga.
- Võtke tablett sisse kaks korda ööpäevas suu kaudu.

Arst võib Synjardyt määrata koos mõne teie suhkurtõveravimiga. Tervisele parimate tulemuste saamiseks võtke kõiki ravimeid vastavalt arsti juhistele. Veresuhkru sisalduse ohjamiseks võib arst teie raviannust kohandada.

Dieedi järgimine ja füüsiline koormus aitab organismil veresuhkrut paremini kasutada. Synjardy kasutamise ajal tuleb jätkata arsti soovitatud dieedi ja füüsilise koormusega.

Kui te võtate Synjardyt rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Synjardy tablette rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida laktatsidoos. Laktatsidoosi on mittespetsiifilised, nt iiveldus või äärmiselt halb enesetunne, oksendamine, kõhuvalu koos lihaskrampidega, üldine halb enesetunne koos äärmise väsimusega ning hingamisraskused. Edasised sümptomid on kehatemperatuuri langus ja pulsi aeglustumine. **Kui teiega nii juhtub, võite kohe vajada haiglaravi, sest laktatsidoos võib põhjustada koomat. Katkestage kohe selle ravimi võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole või lähimasse haiglasse (vt lõik 2). Võtke ravimipakk kaasa.**

Kui te unustate Synjardyt võtta

Kui annus jääb vahele, võtke see sisse kohe kui meenub. Kui teil ei tule ravimi võtmine meelde enne järgmise annuse võtmise aega, ärge võtke vahelejäänud annust ja jätkake ravimi kasutamist tavapärase skeemi järgi. Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust.

Kui te lõpetate Synjardy võtmise

Ärge katkestage Synjardy võtmist ilma eelnevalt arstiga rääkimata. Kui te lõpetate Synjardy kasutamise, võib teie veresuhkru sisaldus suurenedada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Juhul kui teil esineb ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse:

Laktatsidoos, täheldatud väga harva (võib esineda 1 patsiendil 10 000-st)

Synjardy võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Synjardy võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Diabeetiline ketoatsidoos, täheldatud harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Diabeetilise ketoatsidoosi haigusnähud on järgmised (vt lõik 2, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

- ketokehade arvu suurenemine uriinis või veres
- kiire kaalulangus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- ülemäärane janu
- kiire ja sügav hingamine
- segasusseisund
- ebataoline unisus või väsimus

- magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi ebatavaline lõhn.

See võib tekkida sõltumata vere suhkruisaldusest. Arst võib Synjardy-ravi kas ajutiselt või lõplikult peatada.

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, võtke ühendust oma arstiga nii kiiresti kui võimalik.

Madal veresuhkur (hüpoglükeemia), mida esineb väga sageli (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Kui te kasutate Synjardyt koos mõne teise veresuhkru alandaja, näiteks sulfonüüluurea või insuliiniga, on veresuhkru languse risk suurem. Madala veresuhkru tunnused võivad olla:

- värin, higistamine, suur ärevus või segadus, kiire pulss,
- suur söögiisu, peavalu.

Arst räägib teile, kuidas korrigeerida madalat veresuhkruisaldust ja mida teha, kui teil tekib mõni ülalnimetatud tunnus. Kui teil on madala veresuhkru sümptomid, siis võtke glükoositablette, sööge ära suure suhkruisaldusega suupiste või jooge puuviljamahla. Võimalusel mõõtke oma veresuhkrut ja puhake.

Kuseteede infektsioon, esineb sageli (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Kuseteede nakkuse sümptomid on:

- põletav tunne urineerimisel
- hägune uriin
- valu vaagnapiirkonnas või selja keskosas (kui haigestunud on ka neerud)

Urineerimisvajadust või urineerimissagedust võib suurendada ka see, kuidas Synjardy toimib, kuid tegemist võib olla ka kuseteede nakkuse sümptomitega. Kui sümptomid süvenevad, peaksite võtma ühendust oma arstiga.

Dehüdratsioon, esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

Vedelikukaotuse tunnused ei ole spetsiifilised, kuid nendeks võivad olla:

- ebatavaline janu
- pearinglus või tasakaaluhäire püstitõusmisel
- minestamine või teadvusekaotus

Muud Synjardy võtmisega seotud kõrvaltoimed:

Väga sage

- iiveldus, oksendamine
- kõhulahtisus või kõhuvalu
- isutus

Sage

- pärmseenenakkus välissuguelunditel (soor ehk kandidiaas)
- tavapärasest suurem uriinikogus või urineerimissagedus
- sügelus
- maitsemeele muutused
- janu
- vereanalüüsid võivad näidata muutusi vere rasvasisalduses (kolesterool)

Aeg-ajalt

- pingetunne või valu põie tühjendamisel
- vereanalüüsid võivad näidata neerufunktsiooniga seotud muutuseid (kreatiniin või urea)
- vereanalüüsid võivad näidata vere punaliblede kontsentratsiooni tõusu (hematokrit)

Väga harv

- B12-vitamiini sisalduse vähenemine veres
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid, maksapõletik (hepatiit)
- nahapunetus (erüteem) või mis tahes sügelev lööve (nõgestõbi)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Synjardy sailitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on kahjustatud või kahtlane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Synjardy sisaldab

Toimeained on empaglifloosin ja metformiin.

Üks Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 12,5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: maisitärklis, kopovidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat
- Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, makrogool 400, titaandioksiid (E171), talk.
Synjardy 5 mg/850 mg ja Synjardy 5 mg/1000 mg tabletid sisaldavad ka kollast raudoksiidi (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg ja Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletid sisaldavad ka musta raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172).

Kuidas Synjardy välja näeb ja pakendi sisu

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, kollakasvalged ja kaksikkumerad. Tableti ühel küljel on pimetrukis „S5“ ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „850“. Tablett on 19,2 mm pikk ja 9,4 mm lai.

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed ja pruunikaskollased ja kaksikkumerad. Tableti ühel küljel on pimetrukis „S5“ ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „1000“. Tablett on 21,1 mm pikk ja 9,7 mm lai.

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, roosakasvalged ja kaksikkumerad. Tableti ühel küljel on pimetrukis „S12“ ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „850“. Tablett on 19,2 mm pikk ja 9,4 mm lai.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, tumepruunikas-violetsed ja kaksikkumerad. Tableti ühel küljel on pimetrukis „S12“ ja Boehringer Ingelheimi logo ja teisel küljel „1000“. Tablett on 21,1 mm pikk ja 9,7 mm lai.

Tabletid on saadaval ühikannustena perforeeritud PVC/PVDC/alumiiniumblistrites. Pakendid sisaldavad 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1; 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ja multipakid sisaldavad 120 (kaks 60 x 1 pakki), 180 (kaks 90 x 1 pakki) ja 200 (kaks 100 x 1 pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoreid kasutatakse koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi diabeediga patsientidel kas eraldi või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega. 2016. aasta märtsis teatas kanaglifloosiini müügiloo hoidja Euroopa Raviametile, et südame-veresoonkonna tüsistustele keskenduv uuring CANVAS, mida müügiloo hoidja rahaliselt toetab, on kanaglifloosiiniga ravitud uuringupatsientide seas alajäsemete amputatsioonide arv osutunud umbes kaks korda suuremaks kui platseeborühmas. Ka uuringu CANVAS-R korral, milles keskendutakse neerutalitluse tulemusnäitajatele sarnases populatsioonis, näitas analüüs amputatsioonide arvu erinevust.

Lisaks raviametile laekunud teabele soovitas uuringute CANVAS ja CANVAS-R sõltumatu andmejärelvalve komisjon, millel on juurdepääs kõikidele südame-veresoonkonna (pimemenetluse katkestamise teel) avatud tulemusnäitajatele ja ohutusandmetele, uuringut jätkata, võtta meetmeid võimaliku riski vähendamiseks ja teavitada uuringu osalejaid sobival viisil sellest riskist.

15. aprillil 2016 algatas Euroopa Komisjon menetluse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel; ravimiohutuse riskihindamise komiteel paluti hinnata kanaglifloosiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu, analüüsida, kas tegemist võib olla kogu ravimiklassi puudutava probleemiga ning avaldada 31. märtsiks 2017 soovitus selle kohta, kas asjaomased müügiload tuleks säilitada, peatada või tühistada või tuleks neid muuta ning kas kõnealuste ravimite ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks on vaja võtta ajutisi meetmeid.

2. mail 2016 saadeti tervishoiuspetsialistidele otseteatis, et teatada tervishoiutöötajatele kanaglifloosiini kliinilises uuringus täheldatud kaks korda suuremast alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide esinemissagedusest ning rõhutada vajadust teavitada patsiente korrapärase ennetava jalahoolduse olulisusest. Teatises soovitati tervishoiutöötajatel ühtlasi kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kel esineb amputeerimiseelseid tüsistusi.

Peale selle leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et klassi toimet ei ole võimalik välistada, kuna kõikidel SGLT2 inhibiitoritel on sama toimemehhanism, kuna võimalik amputatsiooniriski suurendav mehhanism ei ole teada ning kuna praegu ei ole suudetud kindlaks teha algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega. Seetõttu taotles Euroopa Komisjon 6. juulil 2016 asjaomase menetluse laiendamist kõikidele SGLT2 inhibiitorite klassi kuuluvatele ravimitele, millele on antud müügiluba.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Pärast kõikide kättesaadavate andmete läbivaatamist oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et uuringute CANVAS ja CANVAS-R laienev andmekogum amputatsioonide kohta kinnitab suurenenud amputatsiooniriski kanaglifloosiini korral; tõenäoliselt ei ole kanaglifloosiini suurem amputatsioonirisk võrreldes platseeboga juhuslik. Ühtlasi leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelvalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine teataval määral piiratud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega. Kõikidel kõnealuse klassi ravimitel on sama toimemehhanism ja ühtki konkreetselt kanaglifloosiiniga seostatavat põhjuse mehhanismi ei ole kinnitatud. Seetõttu on veel teadmata toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et suurenenud amputatsioonirisk on seni ilmnenu vaid kanaglifloosiini korral, kuid praegu on käimas ulatuslik südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuring DECLARE (dapaglifloosiin) ning lõpule viidud ulatuslikus südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringus EMPA-REG (empaglifloosiin) ei ole amputatsioonijuhtusid süstemaatiliselt täheldatud. Seetõttu ei ole praegu võimalik teha kindlaks, kas suurenenud amputatsioonirisk kujutab endast klassi toimet.

Pärast kõikide esitatud andmete läbivaatamist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee sellest tulenevalt, et eespool loetletud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kuid et kõikide müügiiloaga SGLT2 inhibiitorite ravimiteavet tuleb muuta, lisades teabe alajäsemete amputatsiooni riski kohta, ning et riskijuhtimiskavasse tuleb lisada täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed. Uuringud CANVAS ja CANVAS-R ning uuringud CREDENCE ja DECLARE lõpetatakse kavakohaselt vastavalt 2017. ja 2020. aastal. Nende uuringute lõppanalüüs pärast pimemenetluse katkestamist annab rohkem teavet SGLT2 inhibiitorite kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta, eeskätt alajäsemete amputatsioonide riski korral.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust A lisas loetletud ravimite küsimuses;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik müügiiloha hoidjate esitatud andmed alajäsemete amputatsiooni riski kohta naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoritega ravitud 2. tüüpi melliitdiabeediga patsientidel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et kättesaadavad andmed amputatsioonijuhtude kohta uuringutes CANVAS ja CANVAS-R kinnitavad seda, et kanaglifloosiinravi võib suurendada alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsiooni riski;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid, on veel teadmata;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega;
- ühtlasi märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelevalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine nende juhtumite kohta teataval määral piiratud;
- seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõnealune risk võib endast kujutada klassi toimet;
- kuna konkreetseid riskitegureid ei ole veel õnnestunud kindlaks teha, välja arvatud üldised riskitegurid, mis võisid amputatsioonivajadust soodustada, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee tagada patsientide teavitamise korrapärasest ennetavast jala hooldusest ja piisavast hüdratsioonist üldnõuannetena, et ennetada amputatsiooni;
- seetõttu oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et alajäsemete amputatsiooni risk tuleb lisada kõikide A lisas loetletud ravimite ravimiteabesse hoiatusega, et juhtida tervishoiutõtjate ja patsientide tähelepanu korrapärase ennetava jala hoolduse olulisusele;

kanaglifloosiini kohta esitatav hoiatus peab sisaldama teavet ka selle kohta, et amputatsioonieelsete tüsistuste korral tuleks kaaluda patsiendi ravi katkestamist; kanaglifloosiini korral on alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonid samuti lisatud ravimiteabesse kõrvaltoimena;

- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis samuti, et amputatsioonijuhtude kohta tuleb koguda täiendavat teavet kliiniliste uuringute uuringulugude ja turustamisjärgsete järelkontrolliküsimustike abil, MedDRA eelistatud terminite ühtsete loendite kasutamisega amputatsioonieelsete tüsistuste kirjeldamiseks ning ulatuslike uuringute, sh südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringute asjakohaste metaanalüüsides. Kõiki riskijuhtimiskavasid tuleb vastavalt sellele ajakohastada, esitades muudatuse vähemalt ühe kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et A lisa nimetatud SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ning riskijuhtimiskavas esitatakse täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta eespool nimetatud A lisa loetletud ravimite müügilubade tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisa.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

Üldkokkuvõte

Seega leiab inimravimite komitee, et ravimite Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta ravimite Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy müügilubade tingimusi.