

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 empaglifloosini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 12,5 mg empaglifloosini 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 18-aastastel ja vanematel 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel glükeemilise kontrolli parandamiseks lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui

- monoteraapia metformiini maksimaalselt talutava annusega ei taga patsiendi vere glükoosisalduse piisavat vähenemist;
- metformiini kasutamine koos mis tahes teise glükoosisaldust alandava ravimi, sealhulgas insuliiniga, (olemasolevaid andmeid erinevate kombinatsioonide kohta vt lõigud 4.5 ja 5.1) ei taga patsiendi vere glükoosisalduse piisavat vähenemist;
- patsient juba saab kombineeritud ravi empaglifloosiini ja metformiiniga, kuid eraldi tablettidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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, kellel metformiini monoteraapia või metformiini ja mis tahes teise vere glükoosisaldust alandava ravimi, sealhulgas insuliini kombinatsiooniga ei saavutata vere glükoosisalduse piisavat vähenemist Patsientidel, kelle vere glükoosisaldus ei ole metformiini monoteraapia või metformiini ja mis tahes teise vere glükoosisaldust alandava ravimi, sealhulgas insuliini kombinatsiooniga piisavalt vähenenud, on Synjardy soovitatav algannus 5 mg empaglifloosiini kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 10 mg) ja metformiini annusena soovitatakse kasutada juba kasutatavat annust. Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini 10 mg ööpäevast koguanust ja kes vajavad paremat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada koguanuseni 25 mg empaglifloosiini ööpäevas.

Kui Synjardyt kasutatakse kombineeritult sulfonüüluurea ja/või insuliiniga, võib hüpoglükeemia 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 koguanus 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 toimeainesaldused: 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. Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens < 60 ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

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 efektiivsuse vähenemise. Kuna metformiin eritub neerude kaudu ja eakatel patsientidel on neerufunktsioon tõenäolisemalt aeglustunud, tuleb Synjardy 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

Synjardy 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 energiasisaldusega 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.
- Diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline prekooma.
- Neerupuudulikkus või neerutalitluse häire (kreatiniini kliirens < 60 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

Synjardy 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 glükoosisaldusest 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 empaglifloosiniga jätkata pärast seda, kui patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne empaglifloosiniga 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 empaglifloosiniga 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 (kiire ravi puudumisel suure suremusega) metaboolne tüsistus, mis võib tekkida metformiini akumuleerumise tõttu. Metformiini saavatel patsientidel teatatud laktatsidoosi juhud on esinenud peamiselt neerupuudulikkusega või järsult halvenenud neerufunktsiooniga diabeedihaigetel. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus võib tekkida neerufunktsiooni kahjustus, näiteks dehüdratsiooni korral (raskekujuline kõhulahtisus või oksendamine), antihüpertensiivse ravi või diureetilise ravi alustamisel või kui alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA). Loetletud ägedate haigusseisundite korral tuleb Synjardy-ravi ajutiselt katkestada.

Laktatsidoosi vältimiseks tuleb kaaluda muid seonduvaid riskitegureid, näiteks ravile raskesti alluv suhkurtõbi, ketoos, pikaajaline paastumine, alkoholi liigtarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid (nt dekompenseeritud südamepuudulikkus, äge müokardiinfarkt) (vt lõik 4.3).

Laktatsidoosi riski peab arvesse võtma, kui esinevad mittespetsiifilised haigusnähtud, nagu näiteks lihaskrambid, seedehäired (nt kõhuvalu) ja raskekujuline asteenia. Patsiente tuleb teavitada, et nad peavad selliste haigusnähtude ilmnemisel viivitamatult arsti poole pöörduma, seda eelkõige juhul, kui metformiini talvus on eelnevalt olnud hea. Synjardy-ravi tuleb katkestada, vähemalt ajutiselt, kuni olukord on selginenud. Seejärel tuleb nõu pidada Synjardy-ravi jätkamises osas, võttes arvesse nii individuaalset kasu/riskide suhet kui neerufunktsiooni.

Diagnoosimine

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu ja hüpothermia, millele järgneb kooma. Diagnostilisteks laboratoorseteks näitajateks on vere pH langus, plasma laktaadisaldus üle 5 mmol/l ning anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhte suurenemine. Laktatsidoosi korral tuleb patsient kohe hospitaliseerida (vt lõik 4.9).

Arstid peavad patsiente hoiatama laktatsidoosi tekkeriski ja sümptomite osas.

Neerupuudulikkus

Toimemehhanismist lähtuvalt tingib neerufunktsiooni langus empaglifloosiini efektiivsuse vähenemise. Metformiin eritub neerude kaudu. Seerumi kreatiniinisaldus tuleb määrata enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt:

- normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vähemalt üks kord aastas;
- normi ülempiiril oleva seerumi kreatiniinisaldusega patsientidel ja eakatel patsientidel vähemalt kaks kuni neli korda aastas.

Eakatel patsientidel on neerufunktsiooni aeglustumine sage ja asümptomaatiline. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus võib tekkida neerufunktsiooni kahjustus, näiteks dehüdratsiooni korral, antihüpertensiivse ravi alustamisel või ravi alustamisel diureetikumidega või mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA).

Neil juhtudel on soovitatav enne metformiinravi alustamist kontrollida neerufunktsiooni.

Südamefunktsioon

Südamepuudulikkusega patsientidel on hüpoksia ja neerupuudulikkuse tekkerisk suurem. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel võib Synjardy 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 empaglifloosiiniga seoses kirjeldatud maksakahjustuse juhte. Põhjuslikku seost empaglifloosiini ja maksakahjustuse vahel ei ole tuvastatud.

Joodiga kontrastaine manustamine

Joodiga kontrastaine intravaskulaarne manustamine radioloogiliste uuringute käigus võib põhjustada neerupuudulikkust ning põhjustada metformiini akumulatsiooni ja laktatsidoosi riski suurenemist. Seega tuleb ravi kõnealuse ravimpreparaadiga katkestada enne uuringut või uuringu ajal ning ravi ei tohi uuesti alustada kuni vähemalt 48 tunni jooksul pärast uuringut ja alles siis, kui on hinnatud neerufunktsiooni ja leitud, et see ei ole halvenenud (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Kuna see ravimpreparaat sisaldab metformiini, tuleb ravi katkestada 48 tundi enne plaanilist operatsiooni, kus kasutatakse üld-, spinaal- või periduraalanesteetsiat. Tavaliselt ei tohi ravi alustada varem kui 48 tundi pärast operatsiooni ja alles pärast neerufunktsiooni uut hindamist ja normaalseks tunnistamist.

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 empaglifloosiinist 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 kasutataval 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

Kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus oli empaglifloosiini 10 mg annust ja metformiini kasutavatel patsientidel kõrgem kui platseeborühma patsientidel või empaglifloosiini 25 mg annust ja metformiini kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.8). Komplitseeritud kuseteede infektsioone (nt püelonefriit või urosepsis) esines empaglifloosiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sama sageli. Komplitseeritud kuseteede infektsiooniga patsientidel tuleb sellegipoolest kaaluda ravi ajutist katkestamist.

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. 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.

Uriiniproovide analüüsimine

Oma toimetehhanismi tõttu sisaldab Synjardy kasutavate 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.

Empaglifloosiin

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. Empaglifloosiin on orgaaniliste anioonide transporterite OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, kuid mitte OAT1 ja OCT2, substraat. Empaglifloosiin 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 plasmakontsentratsiooni (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.

Tervetel vabatahtlikel tehtud 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 empaglifloosiin CYP450 isovorme. Empaglifloosiin 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.

Empaglifloosiin 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.

Empaglifloosiin 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 empaglifloosiin ei oma kliiniliselt olulist toimet metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, simvastatiini, varfariini, ramipriili, digoksiini, diureetikumide ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale.

Metformiin

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Ägeda alkoholimürgistuse korral esineb suurem risk laktatsidoosi tekkeks (eriti paastumise, alatoitumuse või metformiinist kui toimeainest tingitud maksafunktsiooni kahjustuse tõttu (vt lõik 4.4)). Vältida tuleb alkoholi tarbimist ja alkoholi sisaldavate ravimpreparaatide kasutamist.

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

Joodiga kontrastainete intravaskulaarne manustamine radioloogiliste uuringute käigus võib põhjustada neerupuudulikkust, põhjustades metformiini akumulatsiooni ja laktatsidoosi riski. Seega tuleb ravi kõnealuse ravimpreparaadiga katkestada enne uuringut või uuringu ajal ning ravi ei tohi uuesti

alustada enne 48 tunni möödumist uuringust ja alles siis, kui on hinnatud neerufunktsiooni ja leitud, et see ei ole halvenenud (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mille kasutamisel on vajalik ettevaatus

Glükokortikoididele (manustamisel nii süsteemselt kui ka paiksel), beeta-2-agonistidele ja diureetikumidele on omane hüperglükeemiline toime. Patsiente tuleb sellest teavitada ja vajalik on sage vere glükoosisisalduse jälgimine, eriti selliste ravimpreparaatidega ravi alustamisel. Vajadusel tuleb ravi ajal teiste ravimpreparaatidega või nende ärajätmise järgselt kohandada antihüperglükeemilise ravimpreparaadi 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 empaglifloosiin 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 kavatab rasestuda, ning raseduse ajal, soovitatakse 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 soovitatakse 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 7052 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest empaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooniga raviti 4740 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 1. Platseebokontrolliga uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balanit ja teised genitaalinfektsioonid ^{1, 2} Kuseteede infektsioon ^{1, 2}			
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpoglükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) ¹			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)			Erüteem ³ Urtikaaria ³
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Sagenenud urineerimine ^{1, 2}	Düsuuria ²		

¹ Lisateavet vt alljärgnevatest alalõikudest

² Empaglifloosini 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 turuletulekujärgetest kogemustest

^b Vt lõik 4.4

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüopoglükeemia

Hüopoglükeemia esinemissagedus sõltus vastavates uuringutes kasutatud foonravist.

Üldiselt hüopoglükeemiast

Hüopoglükeemia juhtudega patsientide sagedus oli metformiinile lisatud empaglifloosini ja platseebo rühmades sarnane. Esinemissagedus suurenes, kui empaglifloosini kasutati lisaks metformiinile ja sulfonüüluureale (empaglifloosin 10 mg: 16,1%, empaglifloosin 25 mg: 11,5%, platseebo: 8,4%) ja lisaks metformiinile ja insuliinile (empaglifloosin 10 mg: 31,3%, empaglifloosin 25 mg: 36,2%, platseebo: 34,7%).

Raske hüopoglükeemia (hüopoglükeemia, mille puhul on vajalik kõrvalabi)

Raske hüopoglükeemia juhtude esinemissagedus patsientidel oli väike (< 1%) ja metformiinile lisatud empaglifloosini ja platseebo puhul sarnane. Raskeid hüopoglükeemia juhte esines metformiinile ja insuliinile lisatud empaglifloosini 10 mg, empaglifloosini 25 mg ja platseebo ravirühmades vastavalt 0,5%, 0% ja 0,5% patsientidest. Mitte ühelgi metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsiooniga ravitud patsiendil ei olnud raskeid hüopoglükeemia juhtusid.

Kuseteede infektsioon

Kuseteede infektsiooni kui kõrvaltoime üldine esinemissagedus oli metformiiniga ravitud patsientidel, kes said 10 mg empaglifloosini (8,8%), kõrgem kui 25 mg empaglifloosini (6,6%) või platseebot saanud patsientidel (7,8%). Sarnaselt platseeborühmaga kirjeldati kuseteede infektsioone sagedamini neil empaglifloosini 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 empaglifloosini saanud naispatsientidel, kuid mitte 25 mg empaglifloosini 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 empaglifloosini (4,0%) ja 25 mg empaglifloosini (3,9%), kui platseebot saanud patsientidel (1,3%), ning nendest kõrvaltoimetest teatati empaglifloosiniga 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 empaglifloosini (3,0%) ja 25 mg empaglifloosini (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 empaglifloosinirühmas võrreldav (< 1%).

Ringleva vere mahu kahanemine

Ringleva vere mahu kahanemise (sh eelnevalt määratletud kriteeriumid nagu (ambulatoorselt mõõdetud) vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus, dehüdratsioon, hüpotensioon, hüpovoleemia, ortostaatiline hüpotensioon ja sünkoop) 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.

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 hüpoglükeemia 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 hemodialüüsi ga 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: naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibiitor empaglifloosiin ja biguaanide klassi kuuluv metformiinväsinikkloriid.

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.

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel suureneb glükoosi eritamine uriiniga kohe pärast empaglifloosiini esimese annuse manustamist ja püsib kogu 24-tunnise annustamisintervalli ajal. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga püsis ka 4. ravinädala lõpus, olles 25 mg empaglifloosiini 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. Empaglifloosiini toime ei sõltu beetarakkude funktsioonist ega insuliini sekretsioonist ning see tähendab madalat hüperglükeemiariski. Empaglifloosiiniga 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. Empaglifloosiinist tingitud glükosuuriaga kaasneb kerge diurees, mis võib anda püsiva mõõduka vererõhulanguse.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis alandab nii basaalset 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

Kokku raviti 7 topeltpimedas platseebo või toimiva ravimi kontrolliga vähemalt 24-nädalases kliinilises uuringus 4704 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest 1109 said lisaks metformiinravile 10 mg empaglifloosiini ja 1863 said lisaks metformiinravile 25 mg empaglifloosiini. Nendest patsientidest 530 said lisaks metformiini ja insuliini kombinatsioonile empaglifloosiini, kusjuures 266 patsienti raviti 10 mg empaglifloosiini ja 264 patsienti 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 glükoosisisaldus (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 glükoosisisalduse 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.

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 2). 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 2. 24-nädalaste platseebokontrolliga uuringute efektiivsuse tulemused.

Kasutamine lisaks metformiinravile^a			
	Platseebo	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 ≥ 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 glükoosisisalduse 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

24 kuu andmed, kus metformiinile lisati empaglifloosini, võrreldes glimepiriidiga

Uuringus, milles võrreldi empaglifloosini 25 mg annuse ja glimepiriidi (kuni 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel ainult metformiiniga ei olnud saavutatud küllaldast vere glükoosisisalduse kontrolli, saadi üks korda ööpäevas kasutatud empaglifloosinraviga glimepiriidiga võrreldes suurem HbA1c vähenemine (tabel 3) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine. Kord ööpäevas manustatava empaglifloosiniga saadi statistiliselt oluline kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vähenemine, hüpoglükeemiat esines glimepiriidiga võrreldes statistiliselt oluliselt väiksemal osal patsientidest (2,5% empaglifloosini ja 24,2% glimepiriidi rühmas, $p < 0,0001$).

Tabel 3. 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 (%)		
Algvärtus (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)		
Algvärtus (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		
Algvärtus (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 paremsuse korral

** p-väärtus < 0,0001

Täiendava ravimina lisaks insuliinile*Empaglifloosin täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile*

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile koos samaaegse metformiinraviga hinnati 52-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga 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 empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 4).

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

Tabel 4. Efektiivsustulemused 18. ja 52. nädalal platseebokontrolliga uuringus, milles empaglifloosiini kasutati täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile ja samaaegsele metformiinravile.

	Platseebo	empaglifloosin	
		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 metformiiniraviga 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 ≥ 7,0% algväärtusega patsientidest empaglifloosiini rühmas suurem osa kui platseeborühmas (tabel 5).

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

Tabel 5. 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 (kogukeskmine 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).

Kardiovaskulaarne ohutus

10 036 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti kaasanud kaheteistkümne 2. ja 3. faasi uuringu sõltumatult seostatud kardiovaskulaarsete juhtude prospektiivse eelnevalt määratletud metaanalüüsi andmetel ei suurendanud empaglifloosin kardiovaskulaarseid riske.

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 empaglifloosin -46,0 mg/dl, 25 mg empaglifloosin -44,6 mg/dl; lisaravimina metformiin + sulfonüüluureale: platseebo -2,3 mg/dl, 10 mg empaglifloosin -35,7 mg/dl, 25 mg empaglifloosin -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 6). Empaglifloosiiniga saavutati istuva asendi süstoolse vererõhu ja diastoolse vererõhu langus.

Tabel 6. 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 Keskmine 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 Keskmine väärtus on korrigeeritud süstoolse vererõhu algväärtuse, HbA1c ja eGFR-i algväärtuse, geograafilise piirkonna ja vererõhuravimite ravimite arvu suhtes.

⁵ Keskmine 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 glükoosisisalduse intensiivse jälgimise pikaajalist kasu 2. tüüpi suhkurtõve korral. Pärast dieedi ebaefektiivseks 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 monoterapia 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 monoterapia 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 Ravimiamet 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 (empaglifloosin/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 nmol.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 kalorisaldusega 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 (empaglifloosiin/metformiin) kombineeritud tablette manustati koos suure rasvasalduse ja suure kaloraažiga 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 küllastusseisundi 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 väljaheitena (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 $< 30 \dots < 90$ 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 olulist 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 biosaadavus 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 kreatiini 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 vähenemine 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 kartsinogeensusuuringus 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 (hemangioome) 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 kasvajad on rottidel sagedased ja on vähetõenäoline, et need tulemused on inimestel asjakohased.

Empaglifloosiin ei suurendanud kasvajate esinemissagedust emastel hiirtel kuni annuseni 1000 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 62 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Empaglifloosiin tekitas 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 empaglifloosiin kõrvalmõju fertiilsusele või varasele lootearengule. Organtekke ajal manustatud empaglifloosiin ei olnud teratogeenne. Emasloomale mürgistel annustel põhjustas empaglifloosiin 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 ekspositsioonitasemetel juureskaaluübe 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 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannusteks perforeeritud 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 Ravimiameti 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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/001 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

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 5 mg/850 mg

**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. 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/1/15/1003/007 120 (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

Retseptiravim.

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

Retseptiravim.

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

Synjardy 5 mg/850 mg

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/010 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

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 5 mg/1000 mg

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 AADDRESS

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

Retseptiravim.

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

Retseptiravim.

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

Synjardy 5 mg/1000 mg

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 empaglifosiini 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

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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 empagliflosiini 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 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

Retseptiravim.

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

Retseptiravim.

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1003/028 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

Retseptiravim.

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**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 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

Retseptiravim.

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 empaglifosiini 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

Retseptiravim.

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

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 eemaldamise uriini kaudu, aidates seeläbi langetada 2. tüüpi suhkurtõve tõttu kõrgeenenud suhkruisaldust veres.
- Metformiini toime seisneb vere suhkruisalduse 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 ravimitega. Need võivad olla suukaudsed ravimid või süstitav 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 empaglifloosini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on ravile allumatu diabeet koos nt raskekujulise hüperglükeemia (kõrge suhkrusisaldus veres), iiveldamise, oksendamise, dehüdratsiooni, kiire kaalulanguse või ketoatsidoosiga. Ketoatsidoosi puhul koguneb verre palju „ketokehaseid“ ning see võib esile kutsuda diabeetilise kooma eelse seisundi. Sümptomite hulka kuuluvad kiire kaalulangus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebataoline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teil on olnud diabeetilise kooma eelne seisund;
- kui teil on probleeme neerudega;
- 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:

- 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 analüüsides). Diabeetilise ketoatsidoosi tekkeriski võivad suurendada pikaajaline paastumine, liigne alkoholtarvitamine, 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 iiveldus, kõhulahtisus või palavik, või kui te ei suuda süüa või juua. Need seisundid võivad põhjustada vedelikukaotust. Arst võib paluda teil Synjardy võtmist lõpetada, kuni olete paranenud; seega ennetate liigset vedelikukadu;
- kui teil on raske neerupõletik või palavikuga kulgev kuseteedepõletik. Arst võib paluda teil Synjardy võtmist lõpetada, kuni olete paranenud;

- kui te vajate joodisisaldava kontrastaine süstimist, näiteks enne röntgenuurinngut või kompuutertomograafilist uurinngut. Peate sellest rääkima oma arstile ja katkestama selle ravimi võtmise enne sellist radioloogilist uurinngut või selle ajal ning 2 või rohkemaks päevaks pärast uurinngut, sõltuvalt sellest, kuidas teie neerud töötavad. Joodi sisaldavate kontrastainete manustamine võib aeglustada teie neerufunktsiooni ja suurendada ravimi ühest komponendist, metformiinist, tingitud kõrvaltoimete riski. Küsige kindlasti arstilt nõu selle kohta, millal võite ravi uuesti alustada;
- kui teil planeeritakse anesteesia all teostatavat operatsiooni. Peate lõpetama Synjardy võtmise vähemalt 48 tundi enne üld-, spinaal- või periduraalanesteesia all teostatavat plaanilist operatsiooni ning mitte jätkama raviga enne vähemalt 48 tunni möödumist operatsioonist. Anesteesia võib suurendada ravimi ühest komponendist, metformiinist, tingitud kõrvaltoimete riski. Ravimi võtmise peatamise ja taasalustamise osas järgige oma arsti antud juhiseid.

Palun pöörake erilist tähelepanu laktatsidoosi tekkeriskile.

Synjardy koostisesse kuuluva metformiini tõttu võib ravim põhjustada väga harva esinevat, kuid väga rasket tüsistust nimega laktatsidoos, seda eelkõige juhul, kui teie neerud ei tööta korralikult.

Laktatsidoosi tekkeriski suurendavad ka ravile allumatu diabeet, pikaajaline paastumine või alkoholi tarvitamine, raskekujulisest kõhulahtisusest või oksendamisest tingitud kehavedeliku defitsiit (dehüdratsioon), maksaprobleemid ja mis tahes haigusseisundid, kui teatud kehapiirkonnas tekib hapnikuvaegus (nt äge raskekujuline südamehaigus).

On väga oluline, et te võtaksite ravimeid vastavalt ettekirjutustele ning järgiksite toitumisjuhiseid ja regulaarset tervisespordiprogrammi, kuna see võib vähendada laktatsidoosi tekkeriski.

Laktatsidoos võib tekkida tasahilju ning avalduda mittespetsiifiliste sümptomitega nagu oksendamine, kõhuvalu koos lihaskrampidega, üldine halb enesetunne koos äärmise väsimusega ning hingamisraskused. Edasised sümptomid on kehatemperatuuri langus ja pulsi aeglustumine. **Kui teil tekib ükskõik milline neist sümptomitest, peate viivitamatult võtma ühendust arstiga, sest laktatsidoos võib lõppeda koomaga. Katkestage kohe Synjardy võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole või lähimasse haiglasse.**

Neerutalitlus

Enne ravimi kasutama hakkamist ja ravimi kasutamise ajal võetakse teilt neerude töö kontrollimiseks vereproove.

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

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rääkige kindlasti arstile, kui

- te võtate kehast vedelikku eemaldavaid ravimeid (diureetikume), kuna Synjardy võib suurendada liigse vedelikukaotuse ohtu; Arst võib paluda teil Synjardy võtmine 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 kortikosteroidide (suu kaudu, süstina või sissehingatusena), mida kasutatakse põletiku raviks selliste haiguste nagu astma ja liigesepõletik korral;
- te võtate alkoholi sisaldavaid ravimeid (vt lõik „Synjardy ja alkohol“);
- teile manustatakse joodiga kontrastainet (radioloogiliste uurinngute ajal kasutatavad ravimid, vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Synjardy ja alkohol

Liigse alkoholitarbimise korral esineb suurem risk laktatsidoosi tekkeks (eriti paastumise, alatoitumuse või maksahaiguse korral). Seega vältige Synjardy võtmise ajal alkoholi tarbimist ja alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

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 (hüpotlükeemiat), mis võib tekitada selliseid sümptomeid nagu väris, 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.

Soovitav 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.

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 mitespetsiifilised, 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 4). Võtke ravimipakk kaasa.**

Kui te unustate Synjardy 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 vahelejäanud 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.

Kui teil tekib mõni järgmistest rasketest või potentsiaalselt rasketest kõrvaltoimetest, katkestage Synjardy võtmine ja pöörduge esimesel võimalusel arsti poole.

Laktatsidoos Üks selle ravimi toimeainetest – metformiin – võib väga harva (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st) põhjustada rasket kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks. See on piimhappe kuhjumine verre ja see võib põhjustada surma. Laktatsidoos on erakorraline meditsiiniline seisund ning seda peab ravima haiglas. Eelkõige mõjutab see patsiente, kelle neerud ei tööta normaalselt.

Laktatsidoosi tunnused on:

- iiveldus
- oksendamine, kõhuvalu
- lihaskrambid
- suur väsimus
- hingamisraskused

Kui teiega nii juhtub, võite kohe vajada haiglaravi, sest laktatsidoos võib põhjustada koomat. Katkestage kohe selle ravimi kasutamine ja võtke ühendust arstiga või pöörduge viivitamatult lähimasse haiglasse. Võtke ravimipakk kaasa.

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

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

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

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

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

See võib tekkida sõltumata vere suhkrusisaldusest. 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 veresuhkrusisaldust ja mida teha, kui teil tekib mõni ülalnimetatud tunnus. Kui teil on madala veresuhkru sümptomid, siis võtke glükoositablette, sööge ära suure suhkrusisaldusega 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

Aeg-ajalt

- pingetunne või valu põie tühjendamisel

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 Synjardyt säilitada

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 pime trükis „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 pime trükis „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 müügiloo 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>.