

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Synjardy 5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Synjardy 5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Kellertävän valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”S5” ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella ”850” (tabletin pituus: 19,2 mm, tabletin leveys: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Ruskehtavan keltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”S5” ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella ”1000” (tabletin pituus: 21,1 mm, tabletin leveys: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vaaleanpunertavan valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”S12” ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella ”850” (tabletin pituus: 19,2 mm, tabletin leveys: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Tummanruskehtavan violetti, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”S12” ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella ”1000” (tabletin pituus: 21,1 mm, tabletin leveys: 9,7 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synjardy on tarkoitettu parantamaan glukoositasapainoa ruokavalion ja liikunnan ohella vähintään 18-vuotiaille tyyppi 2 diabetesta sairastaville aikuisille

- kun potilaan veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään
- kun potilaan veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinilla yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, mukaan lukien insuliini (saatavilla olevat tiedot eri yhdistelmistä, ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- kun potilas käyttää jo empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa. Annostus on yksilöllistettävä potilaan nykyisen hoidon, tehon ja siedettävyyden perusteella käyttäen suositeltua 10 mg tai 25 mg empagliflotsiini vuorokausiannosta, ylittämättä kuitenkaan metformiinin suositeltua enimmäisvuorokausiannosta.

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, kun käytössä on pelkkä metformiini tai metformiini yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, mukaan lukien insuliini

Potilaille, joiden hoitotasapaino on riittämätön, kun käytössä on pelkkä metformiini tai metformiini yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, mukaan lukien insuliini, suositeltu Synjardy-aloitusannos on 5 mg empagliflotsiinia kahdesti vuorokaudessa (10 mg vuorokausiannos) ja metformiiniannos sama kuin entuudestaan käytössä oleva annos. Potilailla, jotka sietävät empagliflotsiinin 10 mg kokonaisvuorokausiannoksen ja jotka tarvitsevat parempaa glukoositasapainoa, empagliflotsiinin kokonaisvuorokausiannos voidaan nostaa 25 mg:aan.

Kun Synjardy-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa, pienempi sulfonyyliurea- ja/tai insuliiniannos voi olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilaat, jotka käyttävät empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina

Potilaiden, jotka vaihtavat erillisistä empagliflotsiinitableteista (10 mg tai 25 mg kokonaisvuorokausiannos) ja metformiinitableteista Synjardy-valmisteseen, on käytettävä samaa empagliflotsiini- ja metformiini vuorokausiannosta kuin aiemmin tai lähintä terapeuttisesti sopivaa metformiiniannosta.

Eri metformiiniannoksia varten Synjardy-tabletteja on saatavilla vahvuuksina 5 mg empagliflotsiinia + 850 mg metformiinihydrokloridia, 5 mg empagliflotsiinia + 1 000 mg metformiinihydrokloridia, 12,5 mg empagliflotsiinia + 850 mg metformiinihydrokloridia ja 12,5 mg empagliflotsiinia + 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Vaikutusmekanismista johtuen heikentynyt munuaistoiminta johtaa empagliflotsiinin tehon heikentymiseen. Metformiini erittyy munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla munuaisten vajaatoiminta on todennäköisempää, joten Synjardy-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille.

Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin riskin vuoksi etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Suurentunut nestehukan riski on otettava huomioon 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kokemusta empagliflotsiinihoidosta 85-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on rajallisesti, joten hoidon aloittamista tässä ikäryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Synjardy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Synjardy otetaan kahdesti vuorokaudessa aterioiden yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien maha-suolikanavan haittojen vähentämiseksi. Kaikkien potilaiden on jatkettava ruokavalionsa noudattamista siten, että hiilihydraattien saanti jakautuu tasaisesti päivän aikana. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava vähäenergisien ruokavalion noudattamista.

Jos annos jää väliin, se on otettava heti, kun potilas muistaa asian. Kaksinkertaista annosta ei kuitenkaan saa ottaa kerralla. Tässä tapauksessa unohtunut annos on jätettävä väliin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettinen prekooma.
- Munuaisten vajaatoiminta tai toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min).
- Akuutit tilat, jotka saattavat vaikuttaa munuaistoimintaan, esim. nestehukka, vaikea infektio tai sokki.
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), esim. dekompensoitu sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholi-intoksikaatio, alkoholismi (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Synjardy-hoitoa ei saa käyttää tyypin 1 diabeetikoilla.

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaista, toisinaan hengenvaarallista, diabeettista ketoasidoosia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, mukaan lukien empagliflotsiini. Diabeettinen ketoasidoosi oli monissa näistä tapauksista epätyypillistä siten, että verensokeripitoisuuksien havaittiin olevan vain kohtalaisesti suurentuneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettisen ketoasidoosin ilmeneminen todennäköisempää suuremmilla empagliflotsiiniannoksilla.

Jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista uupumusta tai uneliaisuutta, diabeettisen ketoasidoosin riski on otettava huomioon. Potilaita tulee tutkia ketoasidoosin varalta välittömästi, jos näitä oireita ilmenee, veren glukoosipitoisuudesta huolimatta.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi, hoito SGLT2:n estäjillä pitää heti lopettaa.

Jos potilas joutuu sairaalahoitoon suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Hoidon SGLT2:n estäjillä voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

Potilaan ketoasidoosille altistavat aiemmat sairaudet pitää ottaa huomioon ennen kuin hoito SGLT2:n estäjillä aloitetaan.

Diabeettisen ketoasidoosin riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on pieni beetasolujen toimintareservi (esim. aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA), tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on pieni C-peptidipitoisuus, tai haimatulehdusta aiemmin sairastaneet potilaat); potilailla, joilla on ruoan saantia rajoittava sairaus tai vaikea elimistön nestevajaus; potilailla, joiden insuliiniannosta on pienennetty sekä potilailla, joilla on akuutin sairauden, leikkaustoimenpiteen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi lisääntynyt insuliinintarve. SGLT2:n estäjien käytössä näiden potilasryhmien hoitoon pitää olla varovainen.

SGLT2:n estäjähoidon aloittamista uudelleen ei suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjähoidon aikana, paitsi jos tunnustetaan jokin toinen diabeettista ketoasidoosia edistävä tekijä ja se on hävinnyt.

Empagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole arvioitu, eikä empagliflotsiinia tule käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa. Rajalliset tiedot kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia esiintyy yleisesti, kun tyypin 1 diabetesta sairastavia potilaita hoidetaan SGLT2:n estäjillä.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen, mutta vakava (kuolleisuus on korkea, jos potilas ei saa nopeasti hoitoa) metabolinen komplikaatio, joka johtuu metformiinin kertymisestä elimistöön. Metformiinihoidon aikana on ilmoitettu maitohappoasidoositapauksia lähinnä diabeetikoilla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa tai joilla munuaistoiminta on akuutisti heikentynyt. Erityistä varovaisuutta on noudatettava tilanteissa, joissa munuaistoiminta saattaa huonontua, esim. elimistön kuivuessa (vaikea ripuli tai oksentelu) tai verenpainelääkitystä, diureettihoitoa sekä tulehduskipulääkitystä (NSAID) aloitettaessa. Luetelluissa akuuteissa tilanteissa metformiinin käyttö on tilapäisesti keskeytettävä.

Maitohappoasidoosin välttämiseksi on otettava huomioon muut siihen liittyvät riskitekijät, kuten diabeteksen huono hoitotasapaino, ketoosi, pitkään jatkunut paasto, runsas alkoholin käyttö, maksan vajaatoiminta ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa (kuten dekompensoitu sydämen vajaatoiminta, akuutti sydäninfarkti) (ks. kohta 4.3).

Maitohappoasidoosin riski on otettava huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita kuten lihaskrampeja, ruoansulatushäiriöitä kuten vatsakipua ja vaikea astenia. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan näistä oireista välittömästi lääkärille, jos niitä ilmenee, erityisesti jos potilaat ovat aiemmin sietäneet Synjardy-valmistetta hyvin. Synjardy-valmisteen käyttö pitää lopettaa, ainakin väliaikaisesti, kunnes tilanne on selkiytynyt. Synjardy-valmisteen käytön uudelleen aloittamista voidaan harkita, kun otetaan huomioon yksilöllinen riski/hyöty-suhde ja munuaistoiminta.

Toteaminen

Maitohappoasidoosin tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyä kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat alhainen veren pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l, suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde. Maitohappoasidoosin ilmetessä potilas on toimitettava heti sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9).

Lääkäreiden on varoitettava potilaita maitohappoasidoosin riskistä ja oireista.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikutusmekanismista johtuen alentunut munuaistoiminta johtaa empagliflotsiinin tehon heikentymiseen. Metformiini erittyy munuaisten kautta. Tämän vuoksi seerumin kreatiniiniarvot on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen:

- vähintään kerran vuodessa, jos potilaan munuaistoiminta on normaali
- vähintään 2–4 kertaa vuodessa, jos seerumin kreatiniiniarvot ovat normaalin ylärajalla tai potilas on iäkäs

Munuaistoiminnan heikkeneminen on iäkkäillä potilailla yleistä ja oireetonta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava tilanteissa, joissa munuaistoiminta saattaa huonontua, esim. elimistön kuivuessa tai verenpainelääkitystä, diureettihoitoa tai tulehduskipulääkitystä aloitettaessa.

Näissä tilanteissa on myös suositeltavaa tarkistaa munuaistoiminta ennen Synjardy-hoidon aloittamista.

Sydämen toiminta

Sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi. Potilailla, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, Synjardy-valmistetta voidaan käyttää, jos sydämen ja munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti. Potilailla, jotka kärsivät akuutista ja epävakaasta sydämen vajaatoiminnasta, Synjardy-valmisteen käyttö on metformiinista johtuen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Maksavaurio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksavauriotapauksia empagliflotsiinia käytettäessä. Empagliflotsiinilla ja maksavauriolla ei ole osoitettu olevan syy-yhteyttä.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Tämä saattaa aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön ja lisätä maitohappoasidoosin riskiä. Tämän vuoksi tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ennen tutkimusta tai sen yhteydessä. Käyttöä ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin tutkimuksen päättymisestä on kulunut vähintään 48 tuntia ja munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja sen ei ole todettu heikentyneen entisestään (ks. kohta 4.5).

Leikkaus

Tämä lääkevalmiste sisältää metformiinia, joten hoito on lopetettava 48 tuntia ennen elektiiivisiä leikkauksia, joissa käytetään yleisanestesiaa tai spinaali- tai epiduraalipuudutusta. Hoitoa ei yleensä saa aloittaa uudelleen ennen kuin leikkauksesta on kulunut 48 tuntia ja munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Nestehukan riski

Perustuen SGLT2-estäjien vaikutusmekanismiin, hoidolliseen glukosuriaan liittyvä osmoottinen diureesi voi johtaa verenpaineen lievään laskuun (ks. kohta 5.1). Tästä syystä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla empagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa riskin kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän- ja verisuonitauti; potilailla, joilla on verenpainelääkitys ja anamneesissa hypotensio, tai 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Jos Synjardya käyttävällä potilaalla on sairauksia, jotka voivat johtaa nesteen menetykseen (esim. maha-suolikanavan sairaus), suositellaan elektrolyyttiarvojen ja nestetasapainon huolellista seurantaa (esim. lääkärintarkastus, verenpaineen mittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti). Synjardy-hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava, kunnes nesteen menetys on korjattu.

Virtsatieinfektiot

Haittatapahtumina ilmoitettujen virtsatieinfektioiden kokonaisesiintyvyys oli suurempi potilailla, jotka saivat 10 mg empagliflotsiinia metformiinin lisänä verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumetta tai 25 mg empagliflotsiinia metformiinin lisänä (ks. kohta 4.8). Komplisoituneiden virtsatieinfektioiden (esim. pyelonefriitin tai urosepsiksen) esiintyvyys oli samaa luokkaa empagliflotsiinia saaneilla potilailla ja lumetta saaneilla. Hoidon väliaikaista keskeyttämistä on kuitenkin harkittava, jos potilaalla on komplisoitunut virtsatieinfektio.

lääkkäät potilaat

Empagliflotsiinin vaikutus, glukoosin erittyminen virtsaan, liitetään osmootiseen diureesiin, joka saattaa vaikuttaa nesteytykseen. Nestehukan riski saattaa olla suurentunut 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Kokemusta 85-vuotiaiden ja sitä vanhempien hoidosta on rajallisesti. Hoidon aloittamista tässä ikäryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

New York Heart Association (NYHA) -luokkien I–II potilaista on vähän kokemusta eikä empagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ole saatu kokemusta NYHA-luokkien III-IV potilaista.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Synjardy-valmisteen vaikutusmekanismin takia potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Toistuvien empagliflotsiini- ja metformiiniannosten samanaikainen anto ei muuta merkittävästi empagliflotsiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa terveillä tutkittavilla.

Synjardy-valmisteen yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla olevat tiedot molemmista vaikuttavista aineista kerrotaan alla.

Empagliflotsiini

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Synjardy sisältää empagliflotsiinia, joten se saattaa voimistaa tiatsidi- ja loop-diureettien diureettista vaikutusta ja suurentaa elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, saattavat suurentaa hypoglykemian riskiä. Tästä syystä insuliinin ja insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden pienempi annos saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun valmistetta käytetään yhdessä empagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset empagliflotsiiniin

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että empagliflotsiinin ensisijainen metaboliareitti ihmisillä on glukuronidaatio, joka tapahtuu uridiini-5'-difosfo-glukuronosyyli transferaasien UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ja UGT2B7 välityksellä. Empagliflotsiini on ihmisen sisäänotto-kuljettajaproteiinien OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatti mutta ei OAT1:n eikä OCT2:n substraatti. Empagliflotsiini on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Kun empagliflotsiinia annettiin samanaikaisesti UGT-entsyymien ja OAT3:n estäjä probenesidin kanssa, empagliflotsiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) suureni 26 % ja pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 53 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

UGT:n induktion vaikutusta empagliflotsiiniin ei ole tutkittu. Samanaikaista antoa tunnettujen UGT-entsyymien indusorien kanssa on vältettävä mahdollisen tehoa alentavan vaikutuksen vuoksi.

Empagliflotsiinin C_{\max} -arvo suureni 15 % ja AUC-arvo 59 %, kun yhteisvaikutustutkimuksessa empagliflotsiinin kanssa annettiin samanaikaisesti gemfibrosiilia, joka on OAT3- ja OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinien estäjä *in vitro*. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinien estäminen samanaikaisesti annetun rifampisiinin avulla suurensi empagliflotsiinin C_{\max} -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 35 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Empagliflotsiinialtistus oli samankaltaista annettaessa yhdessä P-gp:n estäjä verapamiilin kanssa ja ilman verapamiilia. Tämä viittaa siihen, että P-gp:n estolla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiiniin.

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että samanaikainen anto metformiinin, glimepiridin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, linagliptiinin, varfariinin, verapamiilin, ramipriilin, simvastatiinin, torasemidin tai hydroklooritiatsidin kanssa ei vaikuttanut empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Empagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimusten perusteella empagliflotsiini ei estä, inaktivoi eikä indusoi CYP450-isoformeja. Empagliflotsiini ei estä UGT1A1-, UGT1A3-, UGT1A8-, UGT1A9- eikä UGT2B7-entsyymejä. Tästä syystä yhteisvaikutukset merkittävimpien CYP450- ja UGT-isoformien kanssa ovat epätodennäköisiä, kun empagliflotsiinia annetaan samanaikaisesti näiden entsyymien substraattien kanssa.

Empagliflotsiini ei estä P-gp:tä terapeuttisilla annoksilla. *In vitro* -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että empagliflotsiinilla on yhteisvaikutuksia sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Kun digoksiinia, P-gp:n substraattia, annettiin samanaikaisesti empagliflotsiinin kanssa, digoksiinin AUC-arvo suureni 6 % ja C_{\max} -arvo 14 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Empagliflotsiini ei estä ihmisen sisäänotto-kuljettajaproteiineja (esim. OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3) *in vitro* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla plasmassa, ja näin ollen yhteisvaikutukset näiden sisäänotto-kuljettajaproteiinien substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että empagliflotsiinilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin, glimepiridin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, linagliptiinin, simvastatiinin, varfariinin, ramipriilin, digoksiinin, diureettien eikä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

Akuutissa alkoholimyrkytyksessä maitohappoosidoosin riski kasvaa (vaikuttavan aineen, metformiinin, takia etenkin, jos potilas paastoo, on aliravittu tai kärsii maksan vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.4)). Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä.

Kationisilla aineilla, jotka poistuvat tubulaarisen erityksen kautta (esim. simetidiini), saattaa olla yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa, koska ne kilpailevat samoista tubulaarisista kuljetusmekanismeista munuaisissa.

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan, joka aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoosidoosin riskin. Tämän lääkevalmisteen käyttö on siis lopetettava ennen tutkimusta tai sen yhteydessä. Käyttöä ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin tutkimuksen päättymisestä on kulunut 48 tuntia ja munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja sen ei ole todettu heikentyneen entisestään (ks. kohta 4.4).

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Glukokortikoideilla (sekä systeemisesti että paikallisesti käytettäessä), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on veren glukoosiarvoja suurentava vaikutus. Potilasta on informoitava asiasta, ja veren glukoosiarvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin etenkin näiden lääkevalmisteiden käytön alkuvaiheessa. Diabeteslääkevalmisteen annosta on tarvittaessa muutettava sekä toisen lääkevalmisteen käytön aikana että sen käytön lopettamisen yhteydessä.

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, saattavat suurentaa hypoglykemian riskiä. Tästä syystä insuliinin ja insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden pienempi annos saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun valmistetta käytetään yhdessä metformiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tämän lääkevalmisteen eikä empagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu, että empagliflotsiini läpäisee istukan raskauden loppuvaiheessa hyvin pienessä määrin, mutta ei aiheuta suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia varhaiseen alkiokehitykseen. Eläinkokeissa on kuitenkin havaittu haittavaikutuksia postnataaliseen yksilönkehitykseen. Rajalliset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnyntäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmällä ja pelkällä metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurempien metformiinimonoterapia-annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3).

Raskautta suunniteltaessa ja raskauden aikana on suositeltavaa, että diabetesta ei hoideta tällä lääkevalmisteella. Sen sijaan suositellaan insuliinin käyttöä pitämään veren glukoosipitoisuus mahdollisimman normaalina, jotta poikkeaviin veren glukoosiarvoihin liittyvä sikiön epämuodostumariski pieneneisi.

Imetys

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Vaikutuksia ei ole havaittu hoidon saaneiden naisten rintaruokkimissa vastasyntyneissä/imeväisissä. Empagliflotsiinin erittymisestä rintamaitoon ihmisellä ei ole tietoja. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet empagliflotsiinin ja metformiinin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia tämän lääkevalmisteiden tai empagliflotsiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Empagliflotsiinilla ja metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Synjardy-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on neuvottava noudattamaan varoimenpiteitä hypoglykemian välttämiseksi ajamisen ja koneiden käytön aikana, etenkin kun Synjardy-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhteensä 7 052:ta tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin empagliflotsiinin turvallisuutta yhdistettynä metformiinihoitoon. Potilaista 4 740 sai empagliflotsiinia metformiinin kanssa.

Lumekontrolloituihin, kaksoissokkotutkimuksiin, joissa altistuksen pituus oli 18–24 viikkoa, osallistui 3 456 potilasta, joista 1 271 sai 10 mg empagliflotsiinia metformiinin kanssa ja 1 259 sai 25 mg empagliflotsiinia metformiinin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia olivat hypoglykemia, kun käytössä oli myös insuliini ja/tai sulfonyyliurea; virtsatieinfektiot; sukuelinten infektiot ja lisääntynyt virtsaaminen (ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Kliinisissä tutkimuksissa, joissa empagliflotsiini oli yhdistetty metformiinihoitoon, empagliflotsiinin ei havaittu aiheuttavan sellaisia haittavaikutuksia, jotka eroaisivat empagliflotsiinin tai metformiinin monoterapian haittavaikutuksista.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu absoluuttisen esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<i>Infektiot</i>		Emättimen kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu sukuelinten infekti ^{1,2} Virtsatieinfektio ^{1,2}			
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (käytettäessä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ¹			Diabeettinen ketoasidoosi ^{a, b}	Maitohappoasidoosi ³ B ₁₂ -vitamiinin puutos ^{3,4}
<i>Hermosto</i>		Makuaistin häiriö ³			
<i>Verisuonisto</i>			Nestehukka ^{1,2}		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Maha-suolikanavan oireet ^{3,5}				
<i>Maksa ja sappi</i>					Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ³ Hepatiitti ³
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Kutina (yleistynyt)			Punoitus ³ Nokkosihottuma ³
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Lisääntynyt virtsaaminen ^{1,2}	Dysuria ²		

¹ Lisätiedot, ks. alakohdat jäljempänä

² Empagliflotsiinimonoterapian tunnistetut haittavaikutukset

³ Metformiinimonoterapian tunnistetut haittavaikutukset

⁴ Pitkäaikaiseen metformiinihoitoon on liittynyt B₁₂-vitamiinin imeytymisen heikkenemistä, joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kliinisesti merkittävään B₁₂-vitamiinipuutokseen (esim. megaloplastinen anemia)

⁵ Maha-suolikanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy yleisimmin hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään.

^a perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä saatuun kokemukseen

^b ks. kohta 4.4

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksissa riippui potilaalla käytössä olleesta taustahoidosta.

Hypoglykeemisten tapahtumien esiintyvyys oli samaa luokkaa, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin metformiinin kanssa. Hypoglykemiaa esiintyi useammin, kun empagliflotsiinia annettiin metformiinin ja sulfonyyliurean lisänä (empagliflotsiini 10 mg: 16,1 %, empagliflotsiini 25 mg: 11,5 % ja lume: 8,4 %) tai metformiinin ja insuliinin lisänä (empagliflotsiini 10 mg: 31,3 %, empagliflotsiini 25 mg: 36,2 % ja lume: 34,7 %).

Merkittävä hypoglykemia (hoitoa vaativa hypoglykemia)

Merkittävää hypoglykemiaa esiintyi vähän (< 1 %). Esiintyvyys oli samaa luokkaa, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin metformiinin kanssa. Merkittävää hypoglykemiaa esiintyi 0,5 %:lla 10 mg empagliflotsiinia metformiinin ja insuliinin kanssa saaneista potilaista, 0 %:lla 25 mg empagliflotsiinia metformiinin ja insuliinin kanssa saaneista potilaista ja 0,5 %:lla lumetta metformiinin ja insuliinin kansasaaneista potilaista. Yhdelläkään metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt merkittävää hypoglykemiaa.

Virtsatieinfektio

Haittatapahtumana ilmoitettujen virtsatieinfektioiden kokonaisesiintyvyys oli metformiinia ja 10 mg empagliflotsiinia saaneilla potilailla suurempi (8,8 %) kuin potilailla, jotka saivat metformiinin lisänä 25 mg empagliflotsiinia (6,6 %) tai lumetta (7,8 %). Samoin kuin lumelääkettä saaneilla, virtsatieinfektioita ilmoitettiin empagliflotsiinihoidon yhteydessä useammin potilailla, joilla oli ollut aikaisemmin kroonisia tai toistuvia virtsatieinfektioita. Virtsatieinfektioiden vaikeusaste (lievä/keskivaikea/vaikea) oli samankaltainen empagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla potilailla. Virtsatieinfektiotapahtumia ilmoitettiin 10 mg empagliflotsiinia saaneilla useammin kuin lumetta saaneilla naispotilailla, mutta ei 25 mg empagliflotsiinia saaneilla. Virtsatieinfektioita esiintyi miespotilailla vähän, ja esiintyvyys oli samankaltainen eri hoitoryhmissä.

Emättimen kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu sukuelinten infektio

Emättimen kandidiaasia, vulvovaginiittia, balaniittia ja muita sukuelinten infektioita raportoitiin yleisemmin potilailla, jotka saivat metformiinin lisäksi 10 mg empagliflotsiinia (4,0 %) tai 25 mg empagliflotsiinia (3,9 %) verrattuna potilaisiin, jotka saivat metformiinin lisäksi lumelääkettä (1,3 %), ja niitä raportoitiin yleisemmin empagliflotsiinia saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla naispotilailla. Esiintyvyyden ero ei ollut yhtä selkeä miespotilailla. Sukuelinten infektiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä ja keskivaikeita, yksikään ei ollut vaikea.

Lisääntynyt virtsaaminen

Kuten vaikutusmekanismin perusteella oli odotettavissa, lisääntynyttä virtsaamista (mukaan lukien ennalta määritellyt termit pollakisuria, polyuria, nokturia) havaittiin useammin metformiinia saaneilla potilailla, jotka saivat 10 mg empagliflotsiinia (3,0 %) tai 25 mg empagliflotsiinia (2,9 %) verrattuna lumetta metformiinihoidon lisänä saaneisiin (1,4 %). Lisääntynyt virtsaaminen oli useimmiten voimakkuudeltaan lievää tai kohtalaista. Raportoidun nokturian esiintyvyys oli samanlainen lumelääke- ja empagliflotsiiniryhmässä (< 1 %).

Nestehukka

Metformiinia ja empagliflotsiinia saaneilla potilailla nestehukan (mukaan lukien etukäteen määritellyt termit verenpaineen (ambulatorinen) aleneminen, systolisen verenpaineen aleneminen, dehydraatio, hypotensio, hypovolemia, ortostaattinen hypotensio ja pyörtyminen) kokonaisesiintyvyys oli pieni: 0,6 % 10 mg empagliflotsiinia saaneilla, 0,3 % 25 mg empagliflotsiinia saaneilla ja 0,1 % lumetta saaneilla. Empagliflotsiini vaikuttaa glukoosin erittymiseen virtsaan, ja tähän vaikutukseen liittyy osmoottinen diureesi, joka voi vaikuttaa 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden nestetasapainoon. 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla nestehukkaa raportoitiin yhdellä potilaalla, joka sai 25 mg empagliflotsiinia metformiinihoidon lisänä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Empagliflotsiini

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille annettiin enintään 800 mg:n kerta-annoksia empagliflotsiinia (vastaa 32-kertaista korkeinta suositeltua vuorokausiannosta) ja tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille enintään 100 mg toistuvia vuorokausiannoksia empagliflotsiinia (vastaa 4-kertaista korkeinta suositeltua vuorokausiannosta), ei ilmennyt minkäänlaista toksisuutta. Empagliflotsiini lisäsi glukoosin erittymistä virtsaan, mikä johti virtsamäärän suurenemiseen. Havaittu virtsamäärän suureneminen ei ollut annosriippuvaista eikä kliinisesti merkittävää. Yli 800 mg:n suuruisista annoksista ihmisillä ei ole kokemusta.

Metformiini

Alle 85 g:n metformiiniannokset eivät ole aiheuttaneet hypoglykemiaa, mutta tällaiset annokset ovat aiheuttaneet maitohappoasidoosia. Suuri metformiinin yliannostus tai samanaikaiset muut riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätila ja vaatii sairaalahoitoa.

Hoito

Yliannostustapauksessa on aloitettava hoito potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Laktaatin ja metformiinin eliminaatio onnistuu tehokkaimmin hemodialyysin avulla. Empagliflotsiinin poistoa hemodialyysillä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD20

Vaikutusmekanismi

Synjardy on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta diabeteslääkettä. Niiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä parantaa tyyppin 2 diabeetikon glukoositasapainoa. Nämä lääkkeet ovat empagliflotsiini, joka on natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeryhmään.

Empagliflotsiini

Empagliflotsiini on reversiibeli, erittäin voimakas (IC_{50} 1,3 nmol) ja selektiivinen kilpaileva SGLT2:n estäjä. Empagliflotsiini ei estä muita glukoosinkuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljetuksessa ääreiskudoksiin, ja se on 5 000 kertaa selektiivisempi SGLT2:n kuin SGLT1:n suhteen. SGLT1 on kuljettajaproteiini, joka pääasiallisesti vastaa glukoosin imeytymisestä suolessa. SGLT2:ta esiintyy pääosin munuaisissa, kun taas muissa kudoksissa sitä ei ole lainkaan tai sen määrä on hyvin alhainen. Se vastaa pääasiallisesti glukoosin takaisinimeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Tyyppin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla suurempi määrä glukoosia suodattuu ja imeytyy takaisin.

Empagliflotsiini parantaa tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glukoositasapainoa vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa. Munuaisten poistaman glukoosin määrä tällä glukosuurisella mekanismilla riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja GFR-arvosta. SGLT2:n esto tyyppin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla johtaa liialliseen glukoosin erittymiseen virtsaan.

Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla glukoosin erittyminen virtsaan lisääntyi välittömästi ensimmäisen empagliflotsiiniannoksen jälkeen ja jatkui 24 tunnin annosvälin ajan. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan jatkui 4 viikon hoitojakson loppuun asti, ja sitä erittyi keskimäärin 78 g/vrk käytettäessä 25 mg:aa empagliflotsiinia. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan alensi välittömästi plasman glukoosiarvoja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Empagliflotsiini parantaa plasman glukoosiarvoja sekä paaston että aterian jälkeen. Empagliflotsiinin vaikutusmekanismi on riippumaton beetasolujen toiminnasta ja insuliinierityksestä ja tämä vaikuttaa osaltaan hypoglykemian vähäiseen riskiin. Beetasolujen toimintaa kuvaavissa markkereissa, mukaan lukien homeostaasimallimääritys (HOMA-β), havaittiin paranemista. Lisäksi glukoosin erittyminen virtsaan aiheuttaa kalorien hävikkiä, mihin liittyy kehon rasvakudoksen vähenemistä ja painon laskua. Empagliflotsiinista aiheutuvaan glukosuriaan liittyy lievä diureesi, joka voi osaltaan johtaa pitkäaikaiseen kohtalaiseen verenpaineen laskuun.

Metformiini

Metformiini on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, joka alentaa kohonneita verenglukoosiarvoja. Se alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä perustilanteessa että aterioiden jälkeen. Se ei stimuloi insuliinieritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinilla on 3 mahdollista vaikutusmekanismia:

- maksan glukoosituotanto vähenee, kun glukoneogeneesi ja glykogenolyysi estyvät
- lihasten insuliiniherkkyys paranee, mikä tehostaa glukoosin soluunottoa ja käyttöä perifeerisissä kudoksissa
- glukoosin imeytyminen suolesta hidastuu.

Metformiini stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasientsyymiin. Metformiini parantaa solukalvon kaikkien tunnettujen glukoosinkuljettajaproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

Metformiinilla on suotuisa vaikutus ihmisen lipidiaineenvaihduntaan. Vaikutus ei riipu sen glukoosiarvoihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Tämä on todettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa metformiini on alentanut kokonaiskolesterolia, LDL-arvoja ja triglyseridiarvoja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhteensä 4 704 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta sai hoitoa seitsemässä kaksoissokkoutetussa, lume- tai aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jotka kestivät vähintään 24 viikkoa. Potilaista 1 109 sai 10 mg empagliflotsiinia ja 1 863 sai 25 mg empagliflotsiinia metformiinihoidon lisänä. Näistä yhteensä 530 potilasta sai empagliflotsiinia metformiinin + insuliinin lisänä, ja näistä 266 potilasta sai 10 mg empagliflotsiinia ja 264 sai 25 mg empagliflotsiinia.

Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoito yhdessä muiden diabeteslääkkeiden (pioglitatsoni, sulfonyyliurea, DPP-4:n estäjät ja insuliini) kanssa tai ilman paransi kliinisesti merkittävästi HbA1c-arvoa, paastoglukoosiarvoa, painoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta. Suurempi osa 25 mg:n empagliflotsiiniannoksella hoidetuista potilaista saavutti tavoitteen HbA1c alle 7 % ja harvemmat potilaat tarvitsivat varalääkettä diabetestasapainon hoitoon kuin 10 mg:n empagliflotsiiniannoksella tai lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. HbA1c-arvot alenivat numeerisesti vähemmän empagliflotsiinihoitoa saaneilla 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Potilailla, joilla HbA1c-arvo tutkimuksen alussa oli korkeampi, havaittiin myös suurempi HbA1c-arvon aleneminen.

Empagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, sulfonyyliureaan tai pioglitatsoniin

Empagliflotsiini metformiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean tai pioglitatsonin ja metformiinin lisänä alensi HbA1c-arvoa ja painoa tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2). Lisäksi se alensi kliinisesti merkittävästi paastoglukoosiarvoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta lumelääkkeeseen verrattuna.

Näiden tutkimusten kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa jatkotutkimuksessa HbA1c-arvon, painon ja verenpaineen aleneminen säilyi viikolle 76 asti.

Taulukko 2: 24 viikon empagliflotsiinin lumekontrolloitujen tutkimusten tehon tulokset

Yhdistettynä metformiiniin^a			
	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90	7,94	7,86
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²			
	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	79,73	81,59	82,21
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Systolinen verenpaine (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,6	129,6	130,0
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan^a			
	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,15	8,07	8,10
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²			
	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	76,23	77,08	77,50
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216

Systolinen verenpaine (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,8	128,7	129,3
Muutos lähtötilanteesta ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Yhdistettynä pioglitatsoni + metformiini -hoitoon^b			
	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,15	8,07	8,10
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²			
N	124	125	127
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	79,45	79,44	80,98
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,40	-1,74	-1,59
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
Systolinen verenpaine (mmHg)^{2,3}			
Lähtötilanne (keskiarvo)	125,5	126,3	126,3
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,8	-3,5	-3,3
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoitoa

^b Alaryhmäanalyysi potilaista, jotka saivat lisäksi metformiinihoitoa (FAS, LOCF)

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ LOCF, verenpainetta alentavan varalääkkeen jälkeiset arvot on poistettu

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,01

Empagliflotsiini-hoidon 24 kuukauden tulokset yhdistettynä metformiiniin ja verrattuna glimepiridiin
 Tutkimuksessa, jossa verrattiin 25 mg empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta glimepiridiin (korkeintaan 4 mg/vrk) potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön pelkkää metformiinia käytettäessä, päivittäinen empagliflotsiinihoito alensi HbA1c-arvoa enemmän kuin glimepiridi (taulukko 3). Lisäksi paastoglukoosiarvo aleni kliinisesti merkittävästi glimepiridiin verrattuna. Päivittäin käytetty empagliflotsiini alensi glimepiridiin verrattuna tilastollisesti merkitsevästi painoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta ja pienensi tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joilla oli hypoglykeemisiä tapahtumia (2,5 % empagliflotsiinihoitoa ja 24,2 % glimepiridihoitoa saaneista, p < 0,0001).

Taulukko 3: Tehon tulokset viikolla 104 aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia yhdistettynä metformiiniin verrattiin glimepiridiin^a

	Empagliflotsiini 25 mg	Glimepiridi^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	7,92
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,66	-0,55
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	82,52	83,03
Muutos lähtötilanteesta ¹	-3,12	1,34
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
Systolinen verenpaine (mmHg)³		
Lähtötilanne (keskiarvo)	133,4	133,5
Muutos lähtötilanteesta ¹	-3,1	2,5
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

^b Enintään 4 mg glimepiridiä

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ LOCF, verenpainetta alentavan varalääkkeen jälkeiset arvot on poistettu

* p-arvo < 0,0001 samanveroisuudelle ja p-arvo = 0,0153 paremmuudelle

** p-arvo < 0,0001

Empagliflotsiini yhdistettynä insuliinihoitoon

Empagliflotsiini yhdistettynä päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin metformiinin kanssa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 52 viikon pituisessa tutkimuksessa. Ensimmäisten 18 viikon ja viimeisten 12 viikon aikana insuliiniannos pidettiin vakaana, mutta viikoilla 19–40 sitä säädettiin, jotta saavutettiin ateriaa edeltävä glukoosiarvo < 5,5 mmol/l ja aterianjälkeinen glukoosiarvo < 7,8 mmol/l.

Viikolla 18 empagliflotsiini paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 4).

Viikolla 52 empagliflotsiinihoito alensi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa ja vähensi insuliinin tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna sekä alensi painoa.

Taulukko 4: Tehon tulokset viikoilla 18 ja 52 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin metformiinihoidon kanssa

	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) viikolla 18^a			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,29	8,42	8,29
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) viikolla 52^b			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,26	8,43	8,38
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
HbA1c-arvon < 7 % viikolla 52 saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c- arvon ollessa ≥ 7 %^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insuliiniannos (ky/vrk) viikolla 52^{b, 3}			
Lähtötilanne (keskiarvo)	91,01	91,77	90,22
Muutos lähtötilanteesta ¹	12,84	0,22	-2,25
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Paino (kg) viikolla 52^b			
Lähtötilanne (keskiarvo)	97,78	98,86	94,93
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,42	-2,47	-1,94
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Alaryhmäanalyysi potilaista, jotka saivat lisäksi metformiinihoitoa (koko analyysijoukko, LOCF)

^b Alaryhmäanalyysi potilaista, jotka saivat lisäksi metformiinihoitoa (tutkimussuunnitelman mukaisen hoidon suorittanut populaatio, LOCF)

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ Viikot 19–40: Etukäteen määriteltyjen tavoiteglukoosiarvojen saavuttamiseen pyrkivä hoito (ateriaa edeltävä < 5,5 mmol/l, aterianjälkeinen < 7,8 mmol/l) insuliiniannoksia muuttamalla

* p-arvo ≤ 0,0005

** p-arvo < 0,005

Empagliflotsiini yhdistettynä perusinsuliiniin

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 78 viikon pituisessa tutkimuksessa. Ensimmäisten 18 viikon aikana insuliiniannos pidettiin vakaana, mutta seuraavien 60 viikon aikana sitä muutettiin, jotta saavutettiin paastoglukoosiarvo < 6,1 mmol/l.

Viikolla 18 empagliflotsiini paransi HbA1c-arvoa tilastollisesti merkitsevästi. Suurempi osa empagliflotsiinia saaneista potilaista, joilla HbA1c-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 7,0 %, saavutti HbA1c-tavoitearvon < 7 % verrattuna lumelääkkeeseen (taulukko 5).

Viikolla 78 empagliflotsiinin johtuva alentunut HbA1c-arvo ja vähentynyt insuliinin tarve säilyivät ennallaan. Empagliflotsiini alensi myös paastoglukoosiarvoja, painoa ja verenpainetta.

Taulukko 5: Tehon tulokset viikoilla 18 ja 78 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin perusinsuliiniin metformiinin kanssa ^a

	Lumehoito	Empagliflotsiini 10 mg	Empagliflotsiini 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) viikolla 18			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,02	8,21	8,35
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) viikolla 78			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,03	8,24	8,29
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Perusinsuliiniannos (ky/vrk) viikolla 78			
Lähtötilanne (keskiarvo)	49,61	47,25	49,37
Muutos lähtötilanteesta ¹	4,14	-2,07	-0,28
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

^a Alaryhmäanalyysi koko analyysijoukosta (FAS), joka sai lisäksi metformiinihoitoa (käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota [LOCF] ennen diabetestasapainon varahoitoa)

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo ≤ 0,025

Empagliflotsiini ja linagliptiini yhdistettynä metformiiniin

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön, 24 viikon hoito molemmilla empagliflotsiiniannoksilla ja linagliptiinilla metformiinin lisänä alensi tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,0001) HbA1c-arvoja (muutos lähtötilanteesta -1,08 % empagliflotsiini 10 mg + linagliptiini 5 mg -ryhmässä, -1,19 % empagliflotsiini 25 mg + linagliptiini 5 mg -ryhmässä ja -0,70 % linagliptiini 5 mg -ryhmässä). Monoterapiana käytettyyn linagliptiiniin (5 mg) verrattuna molemmat empagliflotsiiniannokset yhdessä linagliptiini 5 mg:n kanssa alensivat paastoglukoosiarvoja ja verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi. Molemmat annokset alensivat samankaltaisesti ja tilastollisesti merkitsevästi painoa, ilmaistuna kilogrammoina ja prosentuaalisena muutoksena. Suurempi osa empagliflotsiinia yhdessä linagliptiinin kanssa saaneista potilaista, joilla HbA1c-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 7,0 %, saavutti HbA1c-tavoitearvon < 7 % verrattuna monoterapiana linagliptiinia 5 mg saaneiden ryhmään. Kliinisesti merkittävästi alentuneet HbA1c-arvot säilyivät 52 viikon ajan.

Empagliflotsiini kahdesti vuorokaudessa vs. kerran vuorokaudessa yhdistettynä metformiiniin

Kahdesti vuorokaudessa ja kerran vuorokaudessa annetun empagliflotsiinin (10 mg ja 25 mg vuorokausiannos) tehoa ja turvallisuutta metformiinin lisänä arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 16 viikon pituisessa tutkimuksessa metformiinihoitoa saaneilla potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön. Kaikki empagliflotsiinihoidot alensivat HbA1c-arvoja merkitsevästi lähtötilanteesta (kokonaiskeskiarvo 7,8 %) 16 viikon jälkeen lumelääkkeeseen verrattuna. Kun empagliflotsiiniannos annettiin kahdesti vuorokaudessa metformiinitaustahoidon lisänä, HbA1c-arvot alenivat vertailukelpoisesti verrattuna kerran vuorokaudessa tapahtuvaan lääkkeen annosteluun. Hoitojen väliset erot HbA1c-arvojen alenemisessa lähtötilanteesta viikolle 16 olivat -0,02 % (95 % lv -0,16; 0,13) empagliflotsiini 5 mg kahdesti vuorokaudessa vs. 10 mg kerran vuorokaudessa ja -0,11 % (95 % lv -0,26; 0,03) empagliflotsiini 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa vs. 25 mg kerran vuorokaudessa.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Empagliflotsiini ei lisännyt kardiovaskulaarista riskiä prospektiivisessa, ennalta määritellyssä meta-analyysissä, johon sisällytettiin riippumattomasti arvioidut sydän- ja verisuonitapahtumat kahdestatoista vaiheen 2 ja 3 kliinisestä tutkimuksesta, joissa oli mukana 10 036 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta.

Glukoosipitoisuus 2 tuntia aterian jälkeen

Empagliflotsiinihoito metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean lisänä alensi kliinisesti merkittävästi 2 tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta (ateriasitusko) viikolla 24 (metformiinin lisänä: lume: +0,3 mmol/l, empagliflotsiini 10 mg: -2,6 mmol/l, empagliflotsiini 25 mg: -2,5 mmol/l; metformiinin + sulfonyyliurean lisänä: lume: -0,1 mmol/l, empagliflotsiini 10 mg: -2,0 mmol/l, empagliflotsiini 25 mg: -2,0 mmol/l).

Potilaat, joilla lähtötilanteen HbA1c-arvo $\geq 9\%$

Kun ennalta määritelty analyysi tehtiin tutkittavista, joilla HbA1c-arvo oli lähtötilanteessa $\geq 9,0\%$, empagliflotsiini 10 mg tai 25 mg metformiinin lisänä alensi HbA1c-arvoja tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 (korjattu keskimuutos lähtötilanteesta -1,49 % empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä, -1,40 % empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä ja -0,44 % lumeryhmässä).

Paino

Neljän lumekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä empagliflotsiinihoito (68 % kaikista potilaista sai metformiinitaustahoitoa) alensi painoa lumelääkkeeseen verrattuna (-2,04 kg 10 mg empagliflotsiinia saaneilla, -2,26 kg 25 mg empagliflotsiinia saaneilla ja -0,24 kg lumelääkettä saaneilla) viikolla 24. Painon lasku säilyi viikolle 52 asti (-1,96 kg 10 mg empagliflotsiinia saaneilla, -2,25 kg 25 mg empagliflotsiinia saaneilla ja -0,16 kg lumelääkettä saaneilla).

Verenpaine

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta sairastavia potilaita, joilla oli kohonnut verenpaine ja käytössään eri diabeteslääkkeitä ja korkeintaan kaksi verenpainetta alentavaa lääkitystä. Empagliflotsiinihoito kerran vuorokaudessa paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa sekä 24 tunnin keskimääräistä systolista ja diastolista verenpainetta ambulatorisessa verenpaineseurannassa (taulukko 6). Empagliflotsiinihoito alensi istuma-asennossa mitattua systolista ja diastolista verenpainetta.

Taulukko 6: Tehon tulokset viikolla 12 lumekontrolloidussa empagliflotsiinitutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta ja hallitsematonta verenpainetta sairastavia potilaita^a

	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) viikolla 12¹			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90	7,87	7,92
Muutos lähtötilanteesta ²	0,03	-0,59	-0,62
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % Iv) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24 tunnin systolinen verenpaine viikolla 12³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	131,72	131,34	131,18
Muutos lähtötilanteesta ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Ero lumelääkkeeseen ⁴ (95 % Iv)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24 tunnin diastolinen verenpaine viikolla 12³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	75,16	75,13	74,64
Muutos lähtötilanteesta ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Ero lumelääkkeeseen ⁵ (95 % Iv)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Koko analyysijoukko

¹ LOCF, diabetestasapainon korjaamiseen käytetyn varalääkkeen jälkeiset arvot on poistettu

² Korjattu keskiarvo lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainelääkevalmisteiden lukumäärään nähden

³ LOCF, diabetestasapainon korjaamiseen käytetyn varalääkkeen tai verenpainetta alentavan varalääkkeen vaihtamisen jälkeiset arvot on poistettu

⁴ Korjattu keskiarvo lähtötilanteen systoliseen verenpaineeseen, lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainelääkevalmisteiden lukumäärään nähden

⁵ Korjattu keskiarvo lähtötilanteen diastoliseen verenpaineeseen, lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainelääkevalmisteiden lukumäärään nähden

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,001

Neljän lumekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä empagliflotsiinihoito (68 % kaikista potilaista sai metformiinitaustahoitoa) alensi systolista verenpainetta (10 mg empagliflotsiinia saaneilla -3,9 mmHg, 25 mg empagliflotsiinia saaneilla -4,3 mmHg) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,5 mmHg) ja diastolista verenpainetta (10 mg empagliflotsiinia saaneilla -1,8 mmHg, 25 mg empagliflotsiinia saaneilla -2,0 mmHg) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,5 mmHg). Verenpaineen aleneminen havaittiin viikolla 24, ja se säilyi viikolle 52 asti.

Metformiini

Tehostetun glukoositasapainon hoidon pitkäaikaiset edut tyyppin 2 diabeteksen hoidossa on vahvistettu prospektiivisessa, satunnaistetussa UKPDS-tutkimuksessa. Kun ylipainoisia potilaita hoidettiin metformiinilla pelkän ruokavaliohoidon epäonnistuttua, tulosten analyysissä todettiin seuraavaa:

- minkä tahansa diabeteskomplikaation absoluuttinen riski oli metformiiniyryhmässä merkitsevästi pienempi (29,8 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavaliohoitoa käytettäessä (43,3 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (40,1 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi (metformiini: 7,5 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 12,7 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$)

- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski oli metformiiniryhmässä merkitsevästi pienempi (13,5 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavaliohoitoa käytettäessä (20,6 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,011$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (18,9 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,021$
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi (metformiini: 11 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 18 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, $p = 0,01$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Synjardy-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabeteksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Synjardy

Bioekvivalenssitutkimusten tulokset terveillä tutkittavilla osoittivat, että Synjardy-yhdistelmätablettihoito (empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi, 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg ja 12,5 mg/1 000 mg) on bioekvivalentti verrattuna erillisten empagliflotsiini- ja metformiinihydrokloriditablettien vastaaviin annoksiin.

Kun empagliflotsiini/metformiini 12,5 mg/1 000 mg -valmistetta annettiin ruokailun jälkeen empagliflotsiinin AUC-arvo aleni 9 % ja C_{max} -arvo 28 % verrattuna paasto-olosuhteisiin. Metformiinin AUC-arvo pieneni 12 % ja C_{max} -arvo 26 % verrattuna paasto-olosuhteisiin. Ruoan vaikutusta empagliflotsiiniin ja metformiiniin ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Metformiini on kuitenkin suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä, joten myös Synjardy on suositeltavaa ottaa ruokailun yhteydessä.

Synjardy-valmisteen kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisistä ominaisuuksista kerrotaan alla.

Empagliflotsiini

Imeytyminen

Empagliflotsiinin farmakokinetiikkaa on kuvattu laajasti terveillä vapaaehtoisilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Suun kautta annettu empagliflotsiini imeytyi nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa (t_{max} -arvon mediaani) saavutettiin keskimäärin 1,5 tuntia annoksen jälkeen. Tämän jälkeen pitoisuudet plasmassa alenivat kaksivaiheisesti (nopea jakautumisvaihe ja suhteellisen hidastermiinalinen vaihe). Vakaan tilan keskimääräinen plasman AUC oli 1 870 nmol.h ja C_{max} 259 nmol/l, kun empagliflotsiinia otettiin 10 mg kerran vuorokaudessa, ja vastaavasti 4 740 nmol.h ja 687 nmol/l, kun empagliflotsiinia otettiin 25 mg kerran vuorokaudessa. Systeeminen empagliflotsiini-altistus suureni suhteessa annokseen. Farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa empagliflotsiinin kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa, mikä viittaa farmakokinetiikan olevan lineaarinen ajan suhteen. Empagliflotsiinin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja terveiden vapaaehtoisten ja tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden välillä.

Kahdesti vuorokaudessa annettavan empagliflotsiinin (5 mg) ja kerran vuorokaudessa annettavan empagliflotsiinin (10 mg) farmakokinetiikkaa verrattiin terveillä tutkittavilla. Kun empagliflotsiinia annettiin 5 mg kahdesti vuorokaudessa, empagliflotsiinin kokonaisaltistus (AUC_{ss}) 24 tunnin aikana oli samaa luokkaa kuin silloin, kun empagliflotsiinia annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa. Kuten oli odotettavissa, 5 mg empagliflotsiinia kahdesti vuorokaudessa pienensi C_{max} -arvoa enemmän ja suurensi empagliflotsiinin minimipitoisuutta plasmassa (C_{min}) enemmän kuin 10 mg empagliflotsiinia kerran vuorokaudessa.

Kun 25 mg empagliflotsiinia otettiin runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävän aterian jälkeen, altistus pieni lievästi. AUC pieni noin 16 % ja C_{\max} noin 37 % verrattuna paasto-olosuhteisiin. Ruoan vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei pidetty kliinisesti merkittävänä, joten empagliflotsiini voidaan antaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tulokset olivat samankaltaisia, kun Synjardy-yhdistelmätabletteja (empagliflotsiini/metformiini) annettiin runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävän aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Näennäisen vakaan tilan jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 73,8 litraa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiiniliuosta, noin 37 % jakautui punasoluihin ja 86 % sitoutui plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Empagliflotsiinin merkittäviä metaboliitteja ei havaittu ihmisen plasmassa, kun määritelmänä oli vähintään 10 % lääkeaineen kokonaismäärästä. Runsaimmat metaboliitit olivat kolme glukuronidikonjugaattia (2-, 3- ja 6-O-glukuronidi). *In vitro* -tutkimukset viittasivat siihen, että empagliflotsiinin ensisijainen metaboliareitti ihmisillä on glukuronidaatio, joka tapahtuu uridiini-5'-difosfo-glukuronosyyliitransferaasin UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 välityksellä.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella empagliflotsiinin näennäisen terminaalisen eliminaation puoliintumisajan arvioitiin olevan 12,4 tuntia ja näennäinen oraalinen puhdistuma oli 10,6 litraa/tunti. Suun kautta otetun empagliflotsiinin puhdistuma vaihteli tutkimushenkilöiden välillä 39,1 % ja jäännöspitoisuus 35,8 %. Kun empagliflotsiinia otettiin kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin viidenteen annokseen mennessä. Vakaassa tilassa havaittiin enintään 22 % kertyminen suhteessa plasman AUC-arvoon, mikä oli yhdenmukaista puoliintumisajan kanssa. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiiniliuosta, noin 96 % lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta poistui ulosteen mukana (41 %) ja virtsan mukana (54 %). Ulosteeissa suurin osa lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kantäläkettä. Virtsaan erittyneestä lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta noin puolet oli muuttumatonta kantäläkettä.

Erytysryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 – < 90 ml/min) ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla empagliflotsiinin AUC suureni vastaavasti noin 18 %, 20 %, 66 % ja 48 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa olivat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla samaa luokkaa kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa lievää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla olivat noin 20 % suuremmat kuin tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että suun kautta otetun empagliflotsiinin näennäinen puhdistuma pieni kreatiniinipuhdistuman alenemisen myötä, mikä lisäsi lääkeainealtistusta.

Maksan vajaatoiminta

Child–Pugh-luokituksen mukaisesti lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla empagliflotsiinin AUC suureni vastaavasti noin 23 %, 47 % ja 75 % ja C_{\max} vastaavasti noin 4 %, 23 % ja 48 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksantoiminta oli normaali.

Painoindeksi

Painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Tässä analyysissä AUC-arvon arvioitiin olevan 5,82 %, 10,4 % ja 17,3 % pienempi tutkittavilla, joiden painoindeksi oli vastaavasti 30, 35 ja 45 kg/m², verrattuna tutkittaviin, joiden painoindeksi oli 25 kg/m².

Sukupuoli

Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä AUC-arvon arvioitiin olevan 13,5 % suurempi aasialaisilla, joiden painoindeksi oli 25 kg/m², verrattuna ei-aasialaisiin, joiden painoindeksi oli 25 kg/m².

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Pediatriiset potilaat

Empagliflotsiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Metformiini

Imeytyminen

Kun metformiini otetaan suun kautta, t_{\max} on 2,5 tuntia. 500 mg tai 850 mg metformiinihydrokloriditablettien absoluuttinen biologinen hyötyosuus on terveillä henkilöillä noin 50–60 %. 20–30 % suun kautta otetusta annoksesta erittyi imeytymättömänä ulosteeseen. Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikka on todennäköisesti ei-lineaarinen. Kun metformiinia käytetään suositusannoksina ja -ajankohtina, plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa ja ne ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin maksimipitoisuudet plasmassa (C_{\max}) olivat maksimiannoksillakin enintään 5 mikrog/ml.

Ruoka vähentää ja hieman hidastaa metformiinin imeytymistä. Kun metformiinihydrokloridia otettiin 850 mg annos, plasman huippupitoisuus pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni 35 minuuttia. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksettömän vähäistä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuudet ovat pienemmät kuin plasman huippupitoisuudet, ja ne saavutetaan suurin piirtein samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumisaitio. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) oli 63–276 l.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisellä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että metformiini poistuu elimistöstä glomerulaarisen filtraation ja tubulaarisen sekreetin kautta. Suun kautta otetun annoksen näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h.

Jos munuaistoiminta heikkenee, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja eliminaation puoliintumisaika pitenee, jolloin plasman metformiinipitoisuudet suurenevät.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus: 500 mg kerta-annosten jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikka on ollut lapsipotilailla samankaltainen kuin terveillä aikuisilla.

Toistuvaisannostutkimus: Kun toistuvia 500 mg x 2 annoksia annettiin lapsipotilaille 7 vrk ajan, huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) pieneni noin 33 % ja systeeminen altistus (AUC_{0-t}) noin 40 % verrattuna aikuisiin diabeetikoihin, jotka saivat toistuvia 500 mg x 2 annoksia 14 vrk ajan. Annos titrataan yksilöllisesti glukoositasapainon mukaan, joten ilmiön kliininen merkitys on vähäinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Empagliflotsiini ja metformiini

Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää arvioitiin yleisissä toksisuustutkimuksissa rotilla enintään 13 viikon ajan. Tutkimuksissa ei havaittu toksisuutta muihin kohde-elimiin verrattuna empagliflotsiinin tai metformiinin käyttöön yksinään. Yhdistelmähoito lisäsi joitain vasteita, kuten vaikutuksia munuaisten fysiologiaan, elektrolyyttitasapainoon ja happo-emästasapainoon. Kuitenkin ainoastaan hypokloremiaa pidettiin haittavaikutuksena altistuksen ollessa noin 9-kertainen verrattuna empagliflotsiinin suositellun enimmäisannoksen kliiniseen AUC-altistukseen ja 3-kertainen verrattuna metformiinin suositellun enimmäisannoksen kliiniseen AUC-altistukseen.

Alkion- ja sikiönkehitystä koskenut tutkimus tiineillä rotilla ei osoittanut empagliflotsiinin ja metformiinin samanaikaisen käytön aiheuttavan teratogeenistä vaikutusta, kun altistukset olivat noin 14-kertaiset verrattuna empagliflotsiinin suurimpaan annokseen liittyvään kliiniseen AUC-altistukseen ja 4-kertaiset verrattuna 2 000 mg metformiiniannokseen liittyvään kliiniseen AUC-altistukseen.

Empagliflotsiini

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta, hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkiokehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa toksisuuden merkkejä havaittiin, kun altistukset olivat vähintään 10-kertaisia empagliflotsiinin kliiniseen annokseen verrattuna. Suurin osa toksisuudesta oli yhdenmukaista glukoosin virtsaan erittymiseen ja elektrolyyttien epätasapainoon liittyvän sekundaarisen farmakologian kanssa, mukaan lukien painon ja kehon rasvakudoksen määrän pieneneminen, lisääntynyt ravinnonkulutus, ripuli, dehydraatio, seerumin glukoosipitoisuuden pieneneminen ja muiden lisääntyneeseen proteiinimetaboliaan ja glukoneogeneesiin viittaavien seerumin parametrien suureneminen, virtsaan liittyvät muutokset kuten polyuria ja glukosuria, ja mikroskooppiset muutokset, mukaan lukien mineralisaatio munuaisissa ja joissain pehmyt- ja verisuonikudoksissa. Joillain lajeilla havaittiin mikroskooppisesti liiallisia farmakologisia vaikutuksia munuaisissa kuten munuaistiehyiden laajenemista ja munuaistiehyiden ja -altaan mineralisaatiota. Näitä havaittiin, kun altistus oli noin 4-kertainen verrattuna kliiniseen AUC-altistukseen 25 mg empagliflotsiiniannoksella.

Empagliflotsiini ei ole genotoksinen.

Kahden vuoden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien ilmaantuvuutta naarasrotilla, jotka saivat enintään 700 mg/kg/vrk annoksia, jotka vastasivat noin 72-kertaista maksimaalista empagliflotsiinin kliinistä AUC-altistusta. Urosrotilla hoitoon liittyviä hyvinlaatuisia vaskulaarisia proliferatiivisia leesioita (hemangioomia) havaittiin mesenteerisessä imusolmukkeessa suurimmilla annoksilla, mutta ei 300 mg/kg/vrk annoksella, joka vastaa noin 26-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Kivesten välisolukasvainten ilmaantuvuus rotilla oli suurempi 300 mg/kg/vrk annoksilla ja tätä suuremmilla annoksilla, mutta ei 100 mg/kg/vrk annoksella, joka vastaa noin 18-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Molemmat kasvaimet ovat yleisiä rotilla eivätkä ne todennäköisesti ole merkityksellisiä ihmisille.

Empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien ilmaantuvuutta naarashiirillä, jotka saivat enintään 1 000 mg/kg/vrk annoksia, jotka vastaavat noin 62-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Empagliflotsiini aiheutti munuaiskasvaimia uroshiirillä 1 000 mg/kg/vrk annoksilla mutta ei 300 mg/kg/vrk annoksilla, jotka vastaavat noin 11-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Näiden kasvainten kehittyminen on riippuvaista uroshiirten luontaisesta munuaistautialttiudesta ja metaboliareitistä, jotka eivät koske ihmisiä. Uroshiirten munuaiskasvaimia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Ihmisen hoitoannosta riittävästi suuremmilla altistuksilla empagliflotsiinilla ei ollut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä varhaisvaiheen alkionkehitykseen. Organogeenisvaiheen aikana annettu empagliflotsiini ei ollut teratogeeninen. Ainoastaan emolle toksisina annoksina empagliflotsiini aiheutti myös taipuneita raajan luita rotalla ja lisäsi alkio- ja sikiökuolemia kanilla.

Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksissa havaittiin jälkeläisten painonnousun vähenevän, kun emo altistettiin annoksille, jotka vastasivat noin 4-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu systeemisellä altistuksella, joka vastasi maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Tämän löydöksen merkitys ihmisille on epäselvä. Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia annosteltiin 21 päivän iästä 90 päivän ikään, nuorilla rotilla havaittiin hyvin vähäistä tai lievää, ei haittavaikutukseksi luokiteltavaa munuaistiehyiden ja munuaisaltaan laajentumaa ainoastaan annoksella 100 mg/kg/vrk, joka on suunnilleen 11-kertainen annos kliiniseen 25 mg:n enimmäisannokseen nähden. Näitä löydöksiä ei enää 13 viikon lääkkeettömän toipumisjakson jälkeen havaittu.

Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten metformiinitutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun Wistar Hannover -rotille annettu annos oli 500 mg/kg/vrk eli 7-kertainen verrattuna metformiinin ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen, metformiinin havaittiin aiheuttavan teratogeenisuutta. Tämä näkyi selvimmin luuston epämuodostumien lukumäärän lisääntymisenä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ja Synjardy 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Kopovidoni (nimellinen K-arvo 28)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ja Synjardy 12,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Kopovidoni (nimellinen K-arvo 28)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksittäispakatut PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaukset, jotka sisältävät 120 (2 pakkausta, joissa 60 x 1 tablettia), 180 (2 pakkausta, joissa 90 x 1 tablettia) ja 200 (2 pakkausta, joissa 100 x 1 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Synjardy 5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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 tabletti, kalvopäällysteinen

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

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27 toukokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 5 mg/850 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/850 mg tabletit
empagliflotsiini/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 5 mg/850 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 5 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MERKINTÄ MONIPAKKAUKSIA YMPÄRÖIVÄSSÄ SUOJAKÄÄREESSÄ - SISÄLTÄÄ
BLUE BOX -TEKSTIN - 5 mg/850 mg**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 5 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 5 mg/1000 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletit
empagliflotsiini/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 5 mg/1000 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 5 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MERKINTÄ MONIPAKKAUKSIA YMPÄRÖIVÄSSÄ SUOJAKÄÄREESSÄ - SISÄLTÄÄ
BLUE BOX -TEKSTIN - 5 mg/1000 mg**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 5 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletit
empagliflotsiini/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 12,5 mg/850 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MERKINTÄ MONIPAKKAUKSIA YMPÄRÖIVÄSSÄ SUOJAKÄÄREESSÄ - SISÄLTÄÄ
BLUE BOX -TEKSTIN - 12,5 mg/850 mg**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletit
empagliflotsiini/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 12,5 mg/1000 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MERKINTÄ MONIPAKKAUKSIA YMPÄRÖIVÄSSÄ SUOJAKÄÄREESSÄ - SISÄLTÄÄ
BLUE BOX -TEKSTIN - 12,5 mg/1000 mg**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Synjardy 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Synjardy 12,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamastasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Synjardy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Synjardy-valmistetta
3. Miten Synjardy-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Synjardy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Synjardy on ja mihin sitä käytetään

Synjardy on diabeteslääke, joka sisältää kahta vaikuttavaa ainetta nimeltään empagliflotsiini ja metformiini.

- Empagliflotsiini toimii estämällä munuaisissa olevan natriumin-glukoosinkuljettajaproteiini 2 (SGLT2) nimisen proteiinin toimintaa. Kun veri suodattuu munuaisissa, SGLT2 estää glukoosin (verensokerin) poistumista virtsaan imemällä glukoosia takaisin verenkiertoon. Estämällä tämän proteiinin toimintaa lääke poistaa verensokeria virtsan mukana. Tämä auttaa alentamaan verensokeriarvoja, jotka ovat liian korkeita tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.
- Metformiini laskee verensokeriarvoa toisella tavalla, pääasiassa estämällä glukoosin tuotantoa maksassa.

Synjardy-valmistetta käytetään ruokavalion ja liikunnan lisänä tyyppin 2 diabeteksen hoitoon (vähintään 18-vuotiailla) aikuispotilailla, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan käyttämällä pelkkää metformiinia tai metformiinia ja muita diabeteslääkkeitä yhdessä.

Synjardy-valmiste voidaan myös yhdistää muiden lääkkeiden kanssa. Nämä voivat olla suun kautta otettavia lääkkeitä, tai pistoksena annettavaa insuliinia.

Lisäksi Synjardy-valmistetta voidaan käyttää sen sijaan, että empagliflotsiinia ja metformiinia otettaisiin erillisinä tabletteina. Yliannostuksen välttämiseksi erillisten empagliflotsiini- ja metformiinitablettien ottamista ei pidä jatkaa, jos käytät tätä lääkettä.

On tärkeää, että jatkat ruokavalio- ja liikuntasuunnitelman noudattamista lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaisesti.

Mikä tyyppin 2 diabetes on?

Tyyppin 2 diabetes on sairaus, joka voi johtua sekä geneeistäsi että elämäntavoistasi. Jos sinulla on tyyppin 2 diabetes, haimasi ei tuota tarpeeksi insuliinia verensokerin hallintaan, eikä kehosi kykene käyttämään omaa insuliiniaan tehokkaasti. Tämä johtaa korkeaan verensokeriin, josta voi olla seurauksena terveysongelmia kuten sydänsairaus, munuaissairaus, sokeus ja raajojen huono verenkierto.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Synjardy-valmistetta

Älä ota Synjardy-valmistetta:

- jos olet allerginen empagliflotsiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sairastat huonossa hoitotasapainossa olevaa diabetesta, johon liittyy esim. vaikeaa hyperglykemiaa (korkeaa veren glukoosipitoisuutta), pahoinvointia, oksentelua, kuivumista, nopeaa painon laskua tai ketoasidoosia. Ketoasidoosi on tila, jossa ketoaineiksi kutsuttuja aineita kertyy vereen ja joka voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireisiin kuuluvat nopea painonlasku, pahanolon tunne tai pahoinvointi, vatsakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai epätavallinen hedelmän tuoksu hengityksessä.
- jos sinulla on ollut diabeettinen prekooma.
- jos sinulla on munuaisongelmia.
- jos sinulla on vaikea infektio, esimerkiksi infektio, joka vaikuttaa keuhkoihin, keuhkoputkiin tai munuasiin. Vaikeat infektiot voivat johtaa munuaisongelmiin ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos olet menettänyt paljon vettä elimistöstäsi (dehydraatio), esim. pitkäaikaisen tai vaikean ripulin vuoksi tai jos olet oksentanut monta kertaa peräkkäin. Kuivuminen voi johtaa munuaisongelmiin ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos sinua on hoidettu akuutin sydämen vajaatoiminnan takia tai sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus, sinulla on vaikeita verenkiertohäiriöitä (kuten sokki) tai hengitysvaikeuksia. Tämä voi johtaa hapen niukkuuteen kudoksessa ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos sinulla on maksavaivoja.
- jos juot liikaa alkoholia, joko joka päivä tai vain toisinaan (ks. kohta Synjardy alkoholin kanssa).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä ja hoidon aikana:

- jos sinulla on tyyppin 1 diabetes - tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia.
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, vatsakipua, voimakasta janoa, nopeaa ja syvää hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuva hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutoksia virtsan tai hien hajussa, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet saattavat olla merkki diabeettisesta ketoasidoosista. Se on sairaustila, joka voi ilmaantua diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketoainepitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin riskiä saattavat suurentaa pitkittynyt paasto, liiallinen alkoholinkäyttö, kuivuminen, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden takia suurentunut insuliinin tarve.
- jos olet 75-vuotias tai vanhempi, lääkkeestä aiheutuva lisääntynyt virtsan erityys voi vaikuttaa kehosi nestetasapainoon ja lisätä nestehukan riskiä. Mahdolliset oireet on lueteltu kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”, elimistön kuivuminen.
- jos olet 85-vuotias tai vanhempi, et saa aloittaa Synjardy-hoitoa.

- jos voit huonosti, sinulla on ripuli tai kuumetta, tai et pysty syömään tai juomaan. Tällöin sinulle voi kehittyä nestehukka. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Synjardy-valmisteen käytön, kunnes toivot, jotta et menetä liikaa nestettä kehosta.
- jos sinulla on vakava munuais- tai virtsatieinfektio, johon liittyy kuume. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Synjardy-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut.
- jos tarvitset jodia sisältävän varjoaineinjektion, esimerkiksi ennen röntgen- tai kuvantamistutkimusta. Sinun on kerrottava lääkärille, lopetettava tämän lääkkeen käyttö ennen röntgentutkimusta tai röntgentutkimuksen alkaessa ja jatkettava aikaisintaan kahden päivän kuluttua tutkimuksesta, munuaisten toiminnasta riippuen. Jodivarjoaineen anto voi metformiinista johtuen heikentää munuaisten toimintaa ja lisätä haittavaikutusten riskiä. Muista kysyä lääkäriltä neuvoa siitä, milloin voit aloittaa lääkkeen käytön uudelleen.
- jos olet menossa nukutuksessa suoritettavaan leikkaustoimenpiteeseen. Synjardy-valmisteen käyttö on lopetettava vähintään 48 tuntia ennen suunniteltua, yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalipuudutuksessa suoritettavaa leikkausta. Lääkkeen käyttöä ei voi aloittaa uudelleen ennen kuin leikkauksesta on kulunut vähintään 48 tuntia. Anestesiassa käytettävien lääkeaineiden samanaikainen anto voi metformiinista johtuen lisätä haittavaikutusten riskiä. Noudata lääkärin ohjeita lääkehoidon keskeyttämiseen ja uudelleen aloittamiseen liittyen.

Huomaa seuraava erityinen maitohapposidoosin riski.

Metformiinin takia Synjardy voi aiheuttaa hyvin harvinaisen, mutta erittäin vakavan komplikaation, jota kutsutaan maitohapposidoosiksi, erityisesti, jos munuaisesi eivät toimi kunnolla.

Maitohapposidoosin kehittymisen riski kohoaa myös diabeteksen huonon hoitotasapainon, pitkään jatkuneen paaston tai alkoholin käytön, vaikeasta ripulista tai oksentelusta johtuvan nestehukan (elimistön kuivumisen), maksaongelmien ja minkä tahansa muun sellaisen sairaustilan vuoksi, joka on aiheuttanut hapen niukkuutta jollakin kehon alueella (kuten akuutit vakavat sydänsairaudet). Sinun on tärkeä noudattaa lääkitystäsi sekä ruokavaliota ja säännöllistä liikuntaa koskevia ohjeita, sillä tämä voi pienentää maitohapposidoosin riskiä.

Maitohapposidoosi voi kehittyä salakavalasti, ja oireet voivat olla epäspesifisiä, kuten oksentelua, vatsakipua, johon liittyy lihaskrampeja, yleistä huonovointisuutta, johon liittyy voimakasta väsymystä ja hengitysvaikeuksia. Muita oireita ovat ruumiinlämmön ja sydämen sykkeen lasku.

Jos sinulla ilmenee jokin näistä oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin, sillä maitohapposidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta Synjardy-valmisteen ottaminen välittömästi ja ota suoraan yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Munuaisten toiminta

Munuaistesi toimintaa tutkitaan verikokeen avulla ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön sekä lääkkeen käytön aikana.

Virtsan glukoosipitoisuus

Tämän lääkkeen toimintamekanismin vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Synjardy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät

- nesteenoistolääkettä (diureettia), sillä Synjardy saattaa lisätä nesteen liiallisen poistumisen riskiä. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Synjardyn käytön. Mahdolliset liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.
- muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).
- simetidiinia, vatsavaivojen hoitoon tarkoitettua lääkettä.

- keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä (beeta-2-agonisteja), joita käytetään astman hoidossa.
- kortikosteroideja (suun kautta, injektiona tai inhalaationa), joita käytetään astman ja reuman kaltaisten sairauksien aiheuttaman tulehduksellisen tilan hoitoon.
- lääkkeitä, jotka sisältävät alkoholia (ks. kohta ”Synjardy alkoholin kanssa”).
- jodia sisältäviä varjoaineita (röntgentutkimusten yhteydessä käytettäviä lääkkeitä, ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).

Synjardy alkoholin kanssa

Liialliseen alkoholinkäyttöön liittyy kohonnut maitohappoasidoosin riski (erityisesti, jos potilas paastaa, on aliravittu tai kärsii maksasairaudesta). Vältä siksi alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkkeiden käyttöä käyttäessäsi Synjardy-valmistetta (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota Synjardy-valmistetta, jos olet raskaana. Lääkkeen vaikutuksesta sikiöön ei ole tietoa.

Metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon vähäisessä määrin. Ei tiedetä, erittyykö empagliflotsiini ihmisen rintamaitoon. Älä ota Synjardy-valmistetta, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Synjardy-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Käytettäessä tätä lääkevalmistetta yhdessä muiden, sulfonyyliureoiksi kutsuttujen lääkkeiden tai insuliinin kanssa veren sokeripitoisuus voi laskea liian matalaksi (hypoglykemia). Tämä voi aiheuttaa oireina mm. vapinaa, hikoilua ja näkökyvyn muutoksia, ja voi siten vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos sinua huimaa Synjardy-valmisteen ottamisen aikana.

3. Miten Synjardy-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Synjardy-annos riippuu voinnistasi ja tällä hetkellä käyttämistäsi diabeteslääkeannoksista. Lääkäri muuttaa annostasi tarpeen mukaan ja kertoo tarkasti, kuinka paljon lääkettä sinun on otettava.

Suosittelun annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa. Tavallisesti lääkäri aloittaa Synjardy-hoidon määräämällä tabletista sellaisen vahvuuden, joka sisältää saman määrän metformiinia kuin olet tähänkin asti käyttänyt (850 mg tai 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa) sekä pienimmän annoksen empagliflotsiinia (5 mg kahdesti vuorokaudessa). Jos käytät jo kumpaakin lääkettä erikseen, lääkäri aloittaa Synjardy-hoidon tabletilla, joka sisältää kumpaakin saman annoksen.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena veden kanssa.
- Ota tabletit aterian yhteydessä ehkäistäksesi mahdollisia vatsavaivoja.
- Ota yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta.

Lääkäri voi määrätä Synjardy-valmistetta yhdessä toisen diabeteslääkkeen kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat niistä terveytesi kannalta parhaan tuloksen. Lääkäri voi tarvittaessa muuttaa annoksiasi, jotta verensokeri saadaan paremmin hallintaan.

Ruokavalio ja liikunta auttavat kehoasi käyttämään verensokerin paremmin. On tärkeää, että noudatat lääkärin suosittelemaa ruokavaliota ja liikuntaohjelmaa, kun käytät Synjardy-valmistetta.

Jos otat enemmän Synjardy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Synjardy-valmistetta kuin sinun olisi pitänyt, sinulle saattaa kehittyä maitohappoasidoosi. Maitohappoasidoosin oireet ovat epäspesifisiä, kuten voimakasta huonoa oloa tai pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, johon liittyy lihaskrampeja, yleistä huonovointisuutta, johon liittyy voimakasta väsymystä ja hengitysvaikeuksia. Muita oireita ovat ruumiinlämmön ja sydämen sykkeen lasku. Jos sinulla ilmenee näitä oireita, saatat tarvita välitöntä sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta tämän lääkkeen ottaminen välittömästi ja ota yhteys lääkäriin tai suoraan lähimpään sairaalaan (ks. kohta 4). Ota lääkepakkaus mukaan.

Jos unohtat ottaa Synjardy-valmistetta

Jos unohtat annoksen, ota se heti kun muistat. Jos et muista ottaa annosta ennen kuin on aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos ottamatta ja noudata tavanomaista aikataulua. Älä ota kaksinkertaista annosta tätä lääkettä.

Jos lopetat Synjardy-valmisteen käytön

Älä lopeta Synjardy-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Verensokeriarvosasi voi nousta, kun lopetat Synjardy-valmisteen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkien henkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Synjardy-valmisteen ottaminen ja käänny lääkärin puoleen mahdollisimman pian, jos huomaat mitä tahansa seuraavista vakavista tai mahdollisesti vakavista haittavaikutuksista:

Maitohappoasidoosi. Metformiini, yksi tämän lääkkeen vaikuttavista aineista, voi aiheuttaa hyvin harvinaista (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta), mutta vaikeaa haittavaikutusta, jota kutsutaan maitohappoasidoosiksi. Vereen muodostuu maitohappoa, joka voi johtaa kuolemaan. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätila, ja sitä on hoidettava sairaalassa. Sitä esiintyy erityisesti potilailla, joiden munuaiset eivät toimi kunnolla.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- voimakas huono olo tai pahoinvointi
- oksentelu, vatsakipu
- lihaskrampit
- voimakas väsymys
- hengitysvaikeudet

Jos sinulla ilmenee näitä oireita, saatat tarvita välitöntä sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta tämän lääkkeen ottaminen välittömästi ja ota yhteys lääkäriin tai suoraan lähimpään sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaan.

Ota suoraan yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista:

Diabeettinen ketoasidoosi, ilmenee harvoin (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Nämä ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta 2, Varoitukset ja varotoimet):

- virtsan tai veren ketoainepitoisuuden kohoaminen
- nopea painonlasku
- pahanolon tunne tai pahoinvointi
- vatsakipu

- voimakas jano
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

Tätä voi esiintyä veren glukoosipitoisuudesta huolimatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Synjardy-hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi.

Käännä lääkärin puoleen mahdollisimman pian, jos huomaat seuraavia haittavaikutuksia:

Matala verensokeri (hypoglykemia), hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

Jos otat Synjardy-valmistetta jonkin muun verensokeria alentavan lääkkeen, kuten sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, riskisi saada matala verensokeri on kohonnut. Matalan verensokerin oireita saattavat olla mm:

- vapina, hikoilu, hyvin ahdistunut tai sekava olo, nopea syke
- liiallinen nälkä, päänsärky

Lääkäri kertoo sinulle miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä pitää tehdä, jos edellä mainittuja oireita ilmenee. Jos sinulla on matalan verensokerin oireita, syö glukoositabletteja, sokeripitoinen välipala tai juo hedelmämehua. Mittaa verensokerisi, jos mahdollista, ja lepää.

Virtsatieinfektio, yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Virtsatieinfektion oireita ovat:

- kirvely virtsatessa
- samean näköinen virtsa
- kipu lantiossa tai keskiselässä (kun munuaiset ovat tulehtuneet)

Voimakas virtsaamistarve tai usein toistuva virtsaaminen saattavat johtua Synjardy-valmisteen toimintamekanismista. Nämä oireet voivat olla myös virtsatieinfektion oireita. Jos havaitset näiden oireiden lisääntyvän, sinun pitää myös kääntyä lääkärin puoleen.

Elimistön kuivuminen, melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Elimistön kuivumiseen ei liity erityisiä oireita, mutta niitä voivat olla mm:

- epätavallinen jano
- huimaus tai heitehuimaus seistessä
- pyörtyminen tai tajunnan menetys

Muita haittavaikutuksia Synjardy-valmistetta käytettäessä:

Hyvin yleinen

- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli tai vatsakipu
- heikentynyt ruokahalu

Yleinen

- sukuelinten hiivainfektio
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- kutina
- makuaiistin muutokset

Melko harvinainen

- ponnistaminen tai kipu virtsarakon tyhjentyessä

Hyvin harvinainen

- alentunut B12-vitamiinin pitoisuus veressä
- poikkeavuudet maksan toimintaa kuvaavissa arvoissa, maksatulehdus (hepatiitti)
- ihon punoitus (eryteema) tai kutiseva ihottuma (nokkosrokko)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Synjardy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vaurioitunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Synjardy sisältää

Vaikuttavat aineet ovat empagliflotsiini ja metformiini.

Yksi Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Yksi Synjardy 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Yksi Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Yksi Synjardy 12,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 12,5 mg empagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Muut aineet ovat:

- Tablettiydin: maissitärkkelys, kopovidoni, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti
- Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli 400, titaanidioksidi (E171), talkki.
Synjardy 5 mg/850 mg ja Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletit sisältävät myös keltaista rautaoksidia (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg ja Synjardy 12,5 mg/1 000 mg tabletit sisältävät myös mustaa rautaoksidia (E172) ja punaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat kellertävän valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia. Toisella puolella on merkintä "S5" ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella merkintä "850". Tabletti on 19,2 mm pitkä ja 9,4 mm leveä.

Synjardy 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskehtavan keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia. Toisella puolella on merkintä "S5" ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella merkintä "1000". Tabletti on 21,1 mm pitkä ja 9,7 mm leveä.

Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunertavan valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia. Toisella puolella on merkintä "S12" ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella merkintä "850". Tabletti on 19,2 mm pitkä ja 9,4 mm leveä.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tummanruskehtavan violetteja, soikeita, kaksoiskuperia. Toisella puolella on merkintä "S12" ja Boehringer Ingelheimin logo ja toisella puolella merkintä "1000". Tabletti on 21,1 mm pitkä ja 9,7 mm leveä.

Tabletteja on saatavana yksittäispakatuissa perforoiduissa PVC/ PVDC/alumiini läpipainopakkauksissa. Pakkauskoot ovat 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaukset, joissa 120 (kaksi pakkausta 60 x 1), 180 (kaksi pakkausta 90 x 1) ja 200 (kaksi pakkausta 100 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>