

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg empaglifloosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Synjardy on näidustatud täiskasvanutele ja lastele vanuses 10 aastat ja vanemad 2. tüüpi suhkurtõve raviks lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

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

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

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

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

Patsiendid, kes lähevad empaglifloosiini (ööpäevane koguannus 10 mg või 25 mg) ja metformiini eraldi tablettidelt üle ravile Synjardyga, peavad saama sama ööpäevase annuse empaglifloosiini ja seni kasutatud annuse või terapeutiliselt lähima annuse metformiini (saadolevad tugevused vt lõik 2).

Vahelejäänud annus

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

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Empaglifloosiini glükeemiline efektiivsus oleneb neerufunktsioonist. Patsientidel, kellel on $eGFR$ alla $60 \text{ ml / min / 1,73 m}^2$ (vt tabel 1), tuleb kardiovaskulaarsete riskide vähendamiseks kasutada

täiendavalt standardravile empaglifloosiini annuses 10 mg ööpäevas. Kuna empaglifloosiini glükoosisisaldust vähendav toime on mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenenud ja raske neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt puudub, tuleb glükeemilise kontrolli täiendava vajaduse korral kaaluda muude hüperglükeemiavastaste ravimite kasutamist. Soovitused annuse kohandamiseks lähtuvalt eGFR-ist või CrCl-ist on esitatud tabelis 1.

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

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

Soovitused annustamise kohta lastel vt allolev lõik „Lapsed“.

Tabel 1: Annustamine neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel^a

eGFR [ml / min / 1,73 m ²] või CrCl [ml/min]	Metformiin	Empaglifloosiin
≥ 60	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Alustada tuleb 10 mg-ga. Patsientidel, kes taluvad 10 mg annust ja vajavad täiendavat glükeemilist kontrolli, võib empaglifloosiini annust suurendada 25 mg-ni.
45...< 60	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Alustada tuleb 10 mg-ga. ^b Patsiendid, kes juba võtavad empaglifloosiini, tuleb jätkata 10 mg annusega.
30...< 45	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Alustada tuleb 10 mg-ga. ^b Patsiendid, kes juba võtavad empaglifloosiini, tuleb jätkata 10 mg annusega.
<30	Metformiin on vastunäidustatud.	Empaglifloosiin ei ole soovitatav.

^a Vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

^b 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsiendid

Maksapuudulikkus

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

Eakad

Toimemehhanismist lähtuvalt tingib neerufunktsiooni langus empaglifloosiini glükeemilise efektiivsuse vähenemise. Kuna metformiin eritub neerude kaudu ja eakatel patsientidel on neerufunktsioon tõenäolisemalt aeglustunud, tuleb Synjardy nendel patsientidel kasutada ettevaatusega. Metformiiniga seotud laktatsidoosi ennetamiseks on vajalik neerufunktsiooni jälgimine, eriti eakatel patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu kahanemise suuremat riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Annust tuleb kohandada individuaalselt olenevalt patsiendi kehtivast raviskeemist, ravi efektiivsusest ja talutavusest.

Kui empaglifloosiin lisatakse juba metformiini saavatele patsientidele, peavad nad jätkama metformiini manustamist seni kasutatud annuses. Empaglifloosiini soovitatav algannus on 5 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 10 mg). Patsientidel, kes taluvad empaglifloosiini annust 5 mg kaks

korda ööpäevas ja kes vajavad täiendavat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada 12,5 mg-ni kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguannus 25 mg).

Patsiendid, kes lähevad empaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt üle ravile Synjardyga, peavad saama sama ööpäevase annuse empaglifloosiini ja seni kasutatud annuse või terapeutiliselt lähima sobiva annuse metformiini.

Synjardy maksimaalne soovitatav annus ööpäevas on 25 mg empaglifloosiini ja 2000 mg metformiini (vt üldteave eespool lõigus 4.2).

Andmed puuduvad laste kohta, kellel on $eGFR < 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, ja alla 10 aasta vanuste laste kohta.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos) (vt lõik 4.4).
- Diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
- Ägedad seisundid, mis võivad muuta neerufunktsiooni, näiteks dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Koehüpoksiat põhjustada võivad haigused (eriti ägedad haigused või süvenevad kroonilised haigused), näiteks dekompenseeritud südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, šokk (vt lõik 4.4).
- Maksafunktsiooni kahjustus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldteave

Empaglifloosiini ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel (vt lõik 4.4 „Diabeetiline ketoatsidoos“).

Laktatsidoos

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

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

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

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilisteks laboratoorseteks näitajateks on vere pH vähenemine ($< 7,35$), plasma laktaadisisalduse suurenemine ($> 5 \text{ mmol/l}$) ning anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhte suurenemine.

Teadaoleva või kahtlustatava mitokondriaalse haigusega patsiendid

Patsientidel, kellel on teadaolevad mitokondriaalsed haigused, nagu mitokondriaalne entsefalopaatia koos laktatsidoosi ja insuldilaadsete episoodidega (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*, MELAS-e sündroom) ja emalt päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), ei soovitata metformiini kasutada, kuna see võib põhjustada laktatsidoosi ägenemist ja neuroloogiliste tüsistuste tekkeriski, mis omakorda võivad põhjustada haiguse süvenemist.

Kui pärast metformiini võtmist tekivad MELAS-e sündroomile või MIDD-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi metformiiniga viivitamatult katkestada ja teha kohe diagnostiline hindamine.

Diabeetiline ketoatsidoos

SGLT2 inhibiitoritega, sh empaglifloosiiniga ravitud patsientidel on teatatud harvadest diabeetilise ketoatsidoosi juhtudest (sh eluohtlikud ja surmaga lõppenud juhud). Paljudel juhtudel avaldus seisund atüüpiliselt – vere glükoosisisaldus suurenes vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus suureneb empaglifloosiini suuremate annuste kasutamisel.

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

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

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse suure kirurgilise protseduuri või ägeda meditsiinilise haiguse tõttu. Nendel patsientidel soovitatakse ketoonide sisalduse jälgimist. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi empaglifloosiiniga võib taas alustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

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

Empaglifloosiini kasutamisel on täheldatud kauakestvat diabeetilist ketoatsidoosi ja pikaajalist glükosuuriat. Pärast empaglifloosiini kasutamise lõpetamist võib diabeetiline ketoatsidoos kesta kauem kui on ootuspärane plasma poolväärtusaja järgi (vt lõik 5.2). Kauakestva diabeetilise ketoatsidoosiga võivad olla seotud empaglifloosiinist sõltumatud tegurid, nagu insuliinipuudus.

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

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

Synjardyt ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidega tehtud kliiniliste uuringute programmi andmed näitasid, et võrreldes platseeboga suurenes diabeetilise ketoatsidoosi esinemine esinemissagedusega „sage“ patsientidel, kellele manustati lisaks insuliinile 10 mg ja 25 mg empaglifloosiini.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

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

Neerukahjustus

Toimemehhanismist lähtuvalt tingib neerufunktsiooni langus empaglifloosiini glükeemilise efektiivsuse vähenemise. Empaglifloosiin/metformiini on vastunäidustatud patsientidele, kelle eGFR on alla 30 ml/min/1,73 m² ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni on soovitatav jälgida järgmiselt:

- enne ravi alustamist empaglifloosiini/metformiiniga ja perioodiliselt ravi ajal, see tähendab vähemalt üks kord aastas (vt lõik 4.2);
- enne ravi alustamist mis tahes muu kooskasutatava ravimpreparaadiga, mis võib neerufunktsiooni negatiivselt mõjutada.

Südamefunktsioon

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

Kirurgia

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

Ringleva vere mahu vähenemise risk

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

Vedelikukaotust põhjustada võivate seisundite korral (nt seedetrakti haigus) soovatakse Synjardyt kasutavatel patsientidel hoolikalt jälgida keha vedelikusisaldust (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu

mõõtmise või laborianalüüsid, sealhulgas hematokrit) ja elektrolüüte. Vedelikukao korrigeerimiseni soovitatakse kaaluda Synjardy-ravi ajutist katkestamist.

Eakad

Empaglifloosiini toimele glükoosi eritamine uriini on seotud osmootse diureesiga, mis võib mõjutada organismi hüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb arvesse võtta ringleva vere mahu vähenemise suuremat riski. Seetõttu tuleb pöörata vedelikutarbimisele erilist tähelepanu juhul, kui neile manustatakse samaaegselt ravimeid, mis võivad põhjustada ringleva vere mahu vähenemist (nt diureetikumid, AKE-inhibiitorid).

Kuseteede infektsioonid

Turuletulekujärgselt on empaglifloosiiniga ravitud patsientidel teatatud komplitseeritud kuseteede infektsioonidest (sh põelonefriit ja urosepsis) (vt lõik 4.8). Komplitseeritud kuseteede infektsiooniga patsientidel tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid, sh empaglifloosiini kasutanud nais- ja meespatsientidel on teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks). Tegemist on harvaesineva, kuid raske ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erüteem või turse genitaal- või lahklihiirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Synjardy võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Alajäsemete amputatsioonid

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

Maksakahjustus

Kliinilistes uuringutes on empaglifloosiiniga seoses kirjeldatud maksakahjustuse juhte. Põhjuslikku seost empaglifloosiini ja maksakahjustuse vahel ei ole tuvastatud.

Hematokriti suurenemine

Empaglifloosiiniga ravi korral täheldati hematokriti suurenemist (vt lõik 4.8). Patsiente, kelle hematokrit suureneb märkimisväärselt, tuleb jälgida ja uurida hematoloogilise põhihaiguse suhtes.

Krooniline neeruhaigus

Suhkurtõve ravimisel kroonilise neeruhaigusega ($eGFR \geq 30$ ml / min / $1,73$ m²; nii albuminuuriaga kui ka ilma selleta) patsientidel on kogemus empaglifloosiiniga olemas. Albuminuuriaga patsiendid võivad saada empaglifloosiiniga ravist suuremat kasu.

Uriiniproovide analüüsimine

Oma toimemehhanismi tõttu sisaldab Synjardyt kasutavate patsientide uriin glükoosi.

Mõju 1,5-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) analüüsi tulemustele

Glükeemilise kontrolli jälgimiseks ei soovitata kasutada 1,5-AG analüüsi, sest SGLT2 inhibiitoreid võtvatel patsientidel ei ole 1,5-AG mõõtmistulemused glükeemilise kontrolli hindamisel usaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks soovitatakse kasutada mõnda muud meetodit.

B₁₂-vitamiin

Metformiin võib vähendada B₁₂-vitamiini sisaldust. B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemise risk suureneb koos metformiini annuse suurenemisega, ravi kestuse pikenemisega ja/või B₁₂-vitamiini defitsiiti põhjustada võivate riskiteguritega patsientidel. B₁₂-vitamiini defitsiidi (nt aneemia või neuropaatia) kahtluse korral tuleb jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust seerumis. B₁₂-vitamiini defitsiiti põhjustada võivate riskiteguritega patsientidel võib olla vaja perioodiliselt jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust. Metformiiniga ravi tuleb jätkata nii kaua, kui seda talutakse ja see ei ole vastunäidustatud, ning B₁₂-vitamiini defitsiiti tuleb kehtivate ravijuhendite kohaselt korrigeerida.

Lapsed

Uuringus DINAMO (vt lõik 5.1) osalenud lastel ja noorukitel täheldatud üldine ohutusprofiil samanes täiskasvanud patsientidel teadaolevaga ja pärast 26 nädalat kestnud ravi ei täheldatud kasvu hindamisel ega suguküpsuse osas olulisi erinevusi platseebot ja empaglifloosiini kasutanute vahel. Üheaastase kestusega, kontrolliga kliinilistes uuringutes ei ole tuvastatud metformiinil mingit toimet kasvule ega puberteedile, kuid pikaajalised andmed nende spetsiifiliste aspektide kohta puuduvad. Seetõttu on soovitatav metformiiniga ravitavatel lastel, eriti puberteedieelses vanuses lastel, tähelepanelikult jälgida metformiini toimet nende parameetritele.

Lapsed vanusevahemikus 10...12 aastat

Lastel ja noorukitel metformiiniga tehtud kontrolliga kliinilistesse uuringutesse kaasati ainult 15 patsienti vanuses 10...12 aastat.

Uuringusse DINAMO kaasati 157 patsienti ja neist 91% said foonravi metformiiniga, neist patsientidest 25 olid vanuses 10...12 aastat.

Kuigi metformiini efektiivsus ja ohutus neil lastel ei erinenud vanematel lastel ja noorukitel täheldatust, tuleb ravimi määramisel lastele vanuses 10...12 aastat olle eriti ettevaatlik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Empaglifloosiin

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Empaglifloosiin võib soodustada tiasiidide ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ja suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

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

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toimed empaglifloosiinile

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

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

UGT indutseerimise toimet (nt rifampitsiini või fenütoiini indutseerivat toimet) empaglifloosiinile ei ole uuritud. Efektiivsuse vähenemise riski tõttu ei ole soovitatav samaaegne ravi teadaolevalt UGT ensüüme indutseerivate ravimitega. Nende UGT-ensüümide indutseerijate samaaegsel manustamisel on Synjardi ravitoime hindamiseks asjakohane jälgida glükeemilist kontrolli.

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

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

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

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

Empaglifloosiini toime teistele ravimitele

Empaglifloosiin võib suurendada liitiumi eritumist neerude kaudu ja vere liitiumisisaldus võib väheneda. Pärast empaglifloosiiniga ravi alustamist ja annuse muutmist tuleb seerumi liitiumisisaldust sagedamini jälgida. Liitiumi kontsentratsiooni jälgimiseks seerumis suunake patsient liitiumi määranud arsti poole.

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

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

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

Tervetel vabatahtlikel tehtud koostoimeuuringud annavad alust arvata, et empaglifloosiin ei oma kliiniliselt olulist toimet metformiini, glimepiriidi, pioglitasooni, sitagliptiini, linagliptiini,

simvastatiini, varfariini, ramipriili, digoksiini, diureetikumide ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

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

Orgaanilised katioonide transporterid (Organic Cation Transporters, OCT)

Metformiin on transporterite OCT1 ja OCT2 substraat. Metformiini koosmanustamine

- OCT1 inhibiitoritega (nagu verapamiil) võib nõrgendada metformiini toimet;
- OCT1 indutseerijatega (nagu rifampitsiin) võib kiirendada imendumist seedetraktist ja tugevdada metformiini toimet;
- OCT2 inhibiitoritega (nagu tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib aeglustada metformiini renaalset eritumist ja seega suurendada metformiini kontsentratsiooni plasmas;
- nii OCT1 kui ka OCT2 inhibiitoritega (nagu krisotiniib, olapariib) võib mõjutada metformiini toimet ja renaalset eritumist.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende ravimite koosmanustamisel metformiiniga, seda eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuna metformiini kontsentratsioon plasmas võib suureneda. Vajadusel võib kaaluda metformiini annuse kohandamist, kuna OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad mõjutada metformiini toimet (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Jodeeritud kontrastaine

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

Kombinatsioonid, mille kasutamisel on vajalik ettevaatus

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

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

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

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

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Synjardy mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel soovitatakse autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal rakendada ettevaatusabinõusid hüpotglükeemia vältimiseks, eriti kui Synjardyt kasutatakse koos sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid insuliini ja/või sulfonüüluureaga kombinatsiooni korral hüpotglükeemia ja seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus). Metformiinile lisatud empaglifloosiini korral ei täheldatud kliinilistes uuringutes täiendavaid kõrvaltoimeid lisaks üksikkomponentide kõrvaltoimetele.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 2. Platseebokontrolliga uuringutest ja turuletulekujärgsetest kogemustest pärinevate kõrvaltoimete (MedDRA) tabel.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Tupekandidiaas , vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid ^{1, 2} Kuseteede infektsioon (sh põelonefriit ja urosepsis) ^{1, 2}		Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) ^a	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpoglükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) ¹	Janu ² B ₁₂ -vitamiini sisalduse vähenemine / defitsiit ^{3, a}		Diabeetiline ketoatsidoos ^a	Laktatsidoos ³
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Maitsehäired ³			
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Mahu kahanemine ^{1, 2, d}		
<i>Seedetrakti häired</i>	Seedetrakti sümptomid ^{3, 4}	Kõhukinnisus			
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>					Kõrvalekalded maksa-funktsiooni analüüsides ³ Hepatiit ³
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kihelus (üldine) ^{2,3} Lööve	Urtikaaria Angioödeem		Erüteem ³
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Sagenenud urineerimine ^{1, 2}	Düsuuria ²		Tubulointerstit-siaalne nefriit
<i>Uuringud</i>		Lipiidide sisalduse tõus seerumis ^{2, b}	Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaar-filtratsiooni kiiruse vähenemine ¹ Hematokriti suurenemine ^{2, c}		

¹ Lisateavet vt alljärgnevatest alalõikudest

² Empagliflosiini monoterapia korral tuvastatud kõrvaltoimed

³ Metformiini monoterapia korral tuvastatud kõrvaltoimed

⁴ Seedetrakti sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus esinevad kõige sagedamini ravi alguses ja enamikel juhtudel lahenevad spontaanselt

^a Vt lõik 4.4

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

^c Keskmised muutused hematokriti väärtustes võrreldes ravieelsete näitajatega olid empagliflosiini 10 mg ja 25 mg annuste puhul vastavalt 3,6% ja 4,0% vs. 0% platseeborühmas. Uuringus EMPA-REG-OUTCOME taandusid hematokriti väärtused pärast ravi lõpetamisele järgnenud 30-päevase järelkontrolliperioodi lõppu ravieelsete näitajate suunas.

^d Koondandmed südamepuudulikkusega patsientidega läbi viidud empaglifloosiini uuringutest (milles osalenud patsientidest pooltel oli 2. tüüpi suhkurtõbi) näitasid mahu kahanemise esinemissageduse suurenemist (väga sage: empaglifloosiini puhul 11,4%-l võrreldes 9,7%-ga platseebo puhul).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpopglükeemia

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

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

Raske hüpopglükeemia (juhud, mille puhul on vajalik kõrvalabi)

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

Kuseteede infektsioon

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

Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid

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

Samaaegselt suguelundite infektsioonidega on teatatud fimoosi/omandatud fimoosi juhtudest ja mõnel juhul oli vajalik ümberlõikamine.

Sagenenud urineerimine

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

Ringleva vere mahu kahanemine

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

Vere kreatiniinisalduse suurenemine/glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine

Patsientide arv, kellel esines vere kreatiniinisalduse suurenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, oli metformiini ja empaglifloosiini rühmas ning metformiini ja platseebo rühmas sarnane (vere kreatiniinisalduse suurenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,5%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0,1%; platseeborühmas 0,4%; glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,1%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0%; platseeborühmas 0,2%).

Kreatiniinisalduse esialgne suurenemine ja hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse esialgne vähenemine patsientidel, keda raviti empaglifloosiiniga lisaks metformiinravile, olid pideva ravi puhul üldiselt mööduvad või taandusid ravi lõpetamisel.

Samamoodi vähenes uuringus EMPA-REG OUTCOME empaglifloosiiniga ravitud patsientidel algne eGFR (keskmise 3 ml/min/1,73 m²). Seejärel jäi eGFR jätkuravi ajal püsima. Keskmise eGFR vähenes ravieelsele tasemele pärast ravi lõpetamist, mis viitab sellele, et ägedatel hemodünaamilistel muutustel võib olla oma roll neerufunktsiooni muutustes.

Lapsed

Uuringus DINAMO raviti 157 2. tüüpi suhkurtõvega 10-aastast ja vanemat last, neist 52 patsienti said empaglifloosiini, 52 linagliptiini ja 53 platseebot (vt lõik 5.1). Platseebokontrolliga faasis oli ravimi kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime hüpoglükeemia (empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuste koondandmed: 23,1%, platseebo: 9,4%). Ükski neist juhtudest ei olnud raske ega vajanud meditsiinilist abi.

Üldiselt sarnanes ohutusprofiil lastel 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Empaglifloosiin

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

Metformiin

Metformiini kuni 85 g annuste puhul ei ole hüpoglükeemia juhtusid täheldatud, kuigi laktatsidoosi on neil puhkudel esinenud. Metformiini suur üleannustamine või kaasuvate riskitegurite esinemine võib viia laktatsidoosi tekkeni. Laktatsidoos on erakorraline meditsiiniline olukord ning seda peab ravima haiglas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Empaglifloosiin

Empaglifloosiin on pöörduva toimega väga tugev (IC₅₀ 1,3 nmol) ja selektiivne konkureeriv SGLT2 inhibiitor. Empaglifloosiin ei inhibeeri teisi glükoositransportereid, mis on olulised glükoosi transportimiseks perifeersetesse kudedesse, ja on 5000 korda selektiivsem SGLT2 kui SGLT1 suhtes, mis on peamine glükoosi imendumisega seotud transporter soolestikus. Transporter SGLT2 on tugevalt ekspresseeritud neerudes, samas teistes kudedes ekspressioon puudub või on väga väike. SGLT2 kui peamine transporter on vastutav glükoosi glomerulaarfiltratsioonist tagasi vereringesse imendumise eest. 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel filtreerub ja imendub tagasi suurem kogus glükoosi.

Empaglifloosiin parandab 2. tüüpi suhkurtõve korral glükeemilist kontrolli, vähendades glükoosi tagasiimendumist neerudes. Selle glükureetilise mehhanismiga neerude kaudu eritatava glükoosi hulk sõltub vere glükoosisisaldusest ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusest (GFR). SGLT2 inhibeerimine 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel põhjustab liigse glükoosi eritumist uriini. Peale

selle suureneb empaglifloosiinravi alustamisel naatriumi eritus, mis põhjustab osmootset diureesi ja intravaskulaarse veremahu langust.

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

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

Metformiin

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

Metformiin toimib 3 toimemehhanismi kaudu:

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

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

Sõltumatult selle toimest glükeemiale, omab metformiin inimestel soodsaid toimeid ka lipiidide metabolismile. See on leidnud kinnitust keskmise pikkusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes raviannuste kasutamisel: metformiin vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide tasemeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Empaglifloosiini ja metformiini kombineeritud ravi koos teiste antidiabeetiliste ravimpreparaatidega (pioglitason, sulfonüüluurea, DPP-4 inhibiitorid ja insuliin) või ilma nendeta kutsus esile kliiniliselt olulise paranemise järgmistes näitajates: HbA1c, paastujärgne plasma glükoosisisaldus (FPG, *fasting plasma glucose*), kehakaal ning süstoolne ja diastoolne vererõhk. Empaglifloosiini 25 mg annuse manustamisel saavutati suuremal hulgal patsientidest HbA1c sihtväärtus (alla 7%) ja erakorralisi vahendeid vere glükoosisisalduse alandamiseks oli vaja väiksemal hulgal patsientidel võrreldes

empaglifloosiini 10 mg annuse ja platseeboga. 75-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati empaglifloosiinravi puhul väiksemat arvulist muutust HbA1c väärtuses. Algtaseme suurema HbA1c väärtusega kaasnes suurem HbA1c langus. Peale selle vähendas standardravile lisatud empaglifloosiin 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel kardiovaskulaarset suremust.

Empaglifloosiin täiendava ravimina lisaks metformiinile, sulfonüüluureale, pioglitagoonile

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

Tabel 3. 24-nädalaste platseebokontrolliga uuringute efektiivsuse tulemused.

Kasutamine lisaks metformiinravile^a			
	Platseebo	Empaglifloosiin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,90	7,94	7,86
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
HbA1c $\geq$ 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	79,73	81,59	82,21
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,6	129,6	130,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Kasutamine lisaks metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsioonravile^a			
	Platseebo	Empaglifloosiin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,15	8,07	8,10
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202

HbA1c $\geq$ 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	76,23	77,08	77,50
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Süstoolne vererõhk (mmHg)²			
Algväärtus (keskmine)	128,8	128,7	129,3
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Kasutamine lisaks pioglitazon + metformiinravile^b			
	Platseebo	Empaglifloosiin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,15	8,07	8,10
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
HbA1c $\geq$ 7% algtasemelt < 7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%) ²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Kehakaal (kg)			
Algväärtus (keskmine)	79,45	79,44	80,98
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,40	-1,74	-1,59
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (97,5% CI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
Süstoolne vererõhk (mmHg)^{2, 3}			
Algväärtus (keskmine)	125,5	126,3	126,3
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,8	-3,5	-3,3
Erinevus võrreldes platseeboga ¹ (95% CI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

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

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri osana ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist.

* p-väärtus < 0,0001

** p-väärtus < 0,01

Empaglifloosiin kombinatsioonis metformiiniga varem ravi mittesaanud patsientidel

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

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

	Empaglifloosiin 10 mg ^b			Empaglifloosiin 25 mg ^b			Metformiin	
	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 mg ^c	metfor- miinita	+ met 1000 mg ^c	+ met 2000 m g ^c	metfo- r- miinit a	1000 mg	2000 m g
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Algväärtus (keskmine)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Muutus algväärtusest 1	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vs. empa (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Vs. met (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformiin; empa = empaglifloosiin

¹ Keskmine kohandatud algväärtusele

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

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

^c Anti kahes võrdseteks osadeks jaotatud annuses ööpäevas

* HbA1c $p \leq 0,0062$

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

Patsientidel, kelle haigus ei allunud metformiini ja linagliptiini 5 mg annuse kasutamisel piisavalt ravile, andis ravi nii 10 mg kui 25 mg empaglifloosiini annusega tulemuseks statistiliselt olulise ($p < 0,0001$) languse nii HbA1c sisalduses kui kehakaalus (tabel 5) platseeboga võrreldes. Lisaks vähenes ka FPG ning süstoolne ja diastoolne vererõhk platseeboga võrreldes kliiniliselt olulisel määral.

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

Kasutamine täiendava ravimina lisaks metformiinile ja 5 mg linagliptiini			
	Platseebo⁵	Empaglifloosiin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Algväärtus (keskmine)	7,96	7,97	7,97
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	0,14	-0,65	-0,56
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
HbA1c ≥7% algväärtuselt <7% HbA1c saavutanud patsientide osakaal (%)²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Kehakaal (kg)³			
Algväärtus (keskmine)	82,3	88,4	84,4
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Süstoolne vererõhk (mmHg)⁴			
Algväärtus (keskmine)	130,1	130,4	131,0
Muutus võrreldes algväärtusega ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

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

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

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

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

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

* p-väärtus < 0,0001

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

24 kuu andmed, kus metformiinile lisati empaglifloosiini, võrreldes glimepiriidiga

Uuringus, milles võrreldi empaglifloosiini 25 mg annuse ja glimepiriidi (kuni 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel ainult metformiiniga ei olnud saavutatud küllaldast vere glükoosisisalduse kontrolli, saadi üks korda ööpäevas kasutatud empaglifloosiinraviga glimepiriidiga võrreldes suurem HbA1c vähenemine (tabel 6) ja kliiniliselt oluline FPG vähenemine. Kord ööpäevas manustatava empaglifloosiiniga saadi statistiliselt oluline kehakaalu ning süstoolse ja diastoolse

vererõhu vähenemine, hüpodükeemiat esines glimepiriidiga võrreldes statistiliselt oluliselt väiksemal osal patsientidest (2,5% empaglifloosiini ja 24,2% glimepiriidi rühmas, $p < 0,0001$).

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

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

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

^b Kuni 4 mg glimepiriidi

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri osana ei ole statistilist olulisust hinnatud.

³ LOCF, väärtused pärast erakorraliste vererõhualandajate kasutuse mõju kõrvaldamist.

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

** p-väärtus $< 0,0001$

Täiendava ravimina lisaks insuliinile

Empaglifloosiin täiendava ravimina lisaks mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile

Empaglifloosiini efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina mitu korda ööpäevas manustatavale insuliinile koos samaaegse metformiinraviga hinnati 52-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Esimese 18 nädala ja viimase 12 nädala jooksul hoiti insuliiniannus stabiilsena, kuid 19. kuni 40. nädalal korrigeeriti insuliini annuseid, et saavutada söögieelne veresuhkur < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] ja söögijärgne veresuhkur < 140 mg/dl [7,8 mmol/l]. 18. nädalal saavutati empaglifloosiiniga statistiliselt oluline HbA1c vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 7).

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

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

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

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

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes.

² Järjestikuse kinnitava testimisprotseduuri osana ei ole statistilist olulisust hinnatud.

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

* p-väärtus ≤ 0,0005

** p-väärtus < 0,005

Empaglifloosiin lisaks baasinsuliinile

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

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

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

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

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

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

¹ Keskmine on korrigeeritud algväärtuse suhtes

* p-väärtus < 0,0001

** p-väärtus = 0,025

Empaglifloosiin ja linagliptiin kui täiendav ravi lisaks metformiinile

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

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

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

Kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad

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

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

Empaglifloosiin oli tõhusam kui platseebo esmase liitlulemusnäitaja vältimisel, mis koosnes kardiovaskulaarsest suremusest, mittefataalsest müokardiinfarktist või mittefataalsest insuldist. Selle liitlulemusnäitaja vähenemine saavutati peamiselt kardiovaskulaarsete surmajuhtumite olulise vähenemise arvel, samas kui puudus oluline muutus mittefataalsete müokardiinfarktide ja mittefataalsete insultide arvus. Kardiovaskulaarsete surmade vähenemine oli empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades võrdne (joonis 1) ning seda kinnitas üldise elulemuse paranemine (tabel 9). Uuringus EMPA-REG OUTCOME oli empaglifloosiini toime esmasele liitlulemusnäitajale (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt või mitteletaalne insult) suures osas sõltumatu glükeemilisest kontrollist või neerufunktsioonist (eGFR) ja üldiselt sarnane kõigis eGFR-i kategooriates, sh kui eGFR oli 30 ml / min / 1,73 m².

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

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

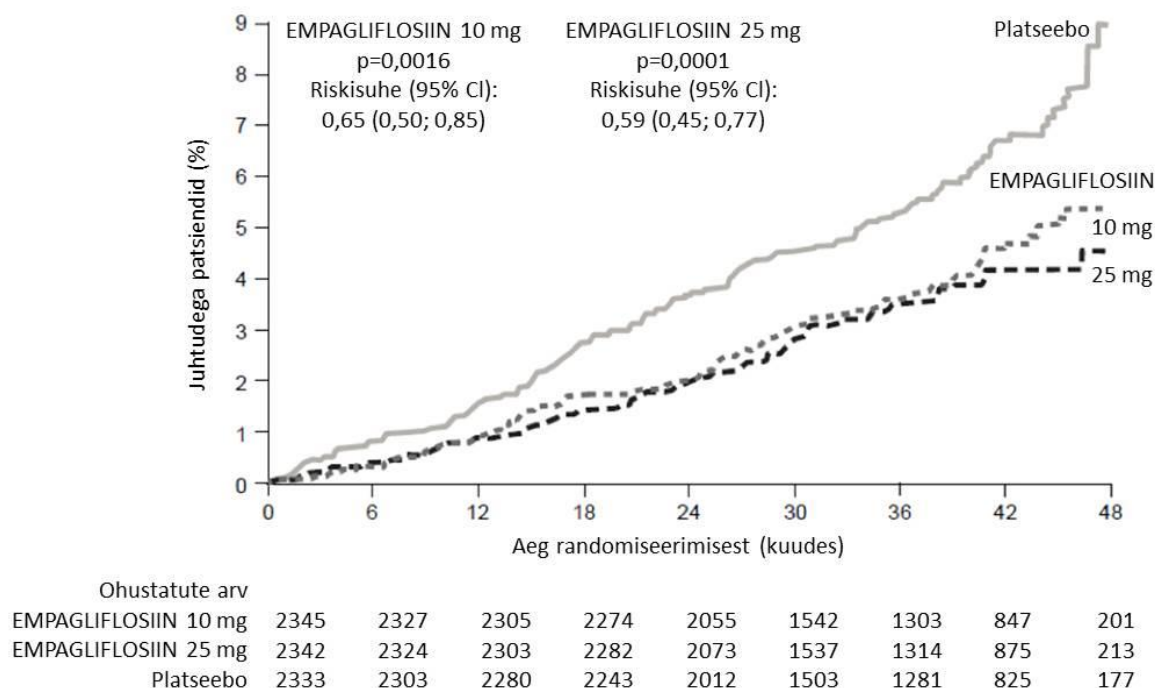
	Platseebo	Empaglifloosiin^b
N	2333	4687
Aeg esimese kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldini N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
Paremuse p-väärtus		0,0382
Kardiovaskulaarsete surmade arv (%)	137 (5,9)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

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

^b Empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annused kokku

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

Empaglifloosiini individuaalsed annused vs. platseebo



Haiglaravi vajav südamepuudulikkus

Uuringus EMPA-REG OUTCOME vähendas empaglifloosiin haiglaravi vajava südamepuudulikkuse tekkeriski võrreldes platseeboga (empaglifloosiin 2,7%; platseebo 4,1%; riskitiheduste suhe 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropaatia

Uuringus EMPA-REG OUTCOME oli näitaja „aeg kuni esimese nefropaatiajuhuni“ riskitiheduste suhe 0,61 (95% CI 0,53; 0,70): empaglifloosiin (12,7%) vs. platseebo (18,8%).

Lisaks ilmnes empaglifloosiini korral ravieelse makroalbuminuuriaga patsientidel suurem (riskitiheduste suhe 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) püsiva normo- või mikroalbuminuuria (49,7%) esinemissagedus võrreldes platseeboga (28,8%).

Veresuhkur 2 tundi pärast sööki

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

HbA1c $\geq 9\%$ algväärtusega patsiendid

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

Kehakaal

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

Vererõhk

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

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

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

^a Täisanalüüsiandmestik (FAS, full analysis set)

¹ LOCF, erakorraliste diabeediravimite järgsed väärtused eemaldatud.

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

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

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

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

* p-väärtus < 0,0001

** p-väärtus < 0,001

Nelja platseebokontrolliga uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis saavutati empaglifloosiini raviga (68% patsientidest said lisaks metformiini) 24. nädalaks süstoolse vererõhu langus (10 mg

empaglifloosiini rühmas -3,9 mmHg, 25 mg empaglifloosiini rühmas -4,3 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg) ja diastoolse vererõhu langus (10 mg empaglifloosiini rühmas -1,8 mmHg, 25 mg empaglifloosiini rühmas -2,0 mmHg) võrreldes platseeboga (-0,5 mmHg), mis püsisid 52. nädalani.

Metformiin

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

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

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Synjardyga läbi viidud uuringute tulemusi laste (vanuses sünnist kuni vähem kui 10 aastat) kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Empaglifloosiini (10 mg, annuse võimaliku suurendamisega 25 mg-ni) ja linagliptiini (5 mg) üks kord ööpäevas manustamise kliinilist efektiivsust ja ohutust on uuritud 2. tüüpi suhkurtõvega lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat platseeboga kontrollitud uuringus (DINAMO) 26 nädala jooksul; ohutuse jätkuperiood kestis kuni 52 nädalat. Lisaks dieedile ja kehalisele koormusele hõlmas foonravi kas metformiini (51%), metformiini ja insuliini kombinatsiooni (40,1%), insuliini (3,2%) või mitte ühtegi neist (5,7%).

HbA1c sisalduse kohandatud keskmine muutus empaglifloosiini ($N = 52$) ja platseebo ($N = 53$) võrdluses oli 26. nädalal $-0,84\%$; see muutus oli kliiniliselt ja statistiliselt oluline (95% CI $-1,50$; $-0,19$; $p = 0,0116$). Lisaks oli FPG sisalduse kohandatud keskmine muutus empaglifloosiini ja platseebo võrdluses $-35,2$ mg/dl (95% CI $-58,6$; $-11,7$) [$-1,95$ mmol/l ($-3,25$; $-0,65$)], mis oli samuti kliiniliselt oluline. Need olid metformiiniga ravi alarühmas HbA1c puhul $-0,76\%$ (95% CI $-1,45\%$; $-0,08\%$) ja FPG puhul $-38,28$ mg/dl (95% CI: $-60,47$... $-16,10$) ($N = 48$ empaglifloosiin, $N = 47$ platseebo).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Synjardy

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

Empaglifloosiini/metformiini 12,5 mg/1000 mg manustamine täis kõhuga põhjustas empaglifloosiini AUC 9% ja C_{max} 28% vähenemise võrreldes paastu tingimustega. Metformiini korral vähenes AUC paastu tingimustega võrreldes 12% ja C_{max} vähenes 26%. Toidu toimet empaglifloosiinile ja

metformiinile ei peeta kliiniliselt oluliseks. Kuna metformiini on soovitatav manustada koos söögiga, soovitatakse ka Synjardy't manustada koos toiduga.

Alljärgnevad väited peegeldavad Synjardy individuaalsete toimeainete farmakokineetilisi omadusi.

Empagliflosiin

Imendumine

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

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

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

Maksapuudulikkus

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

Kehamassi indeks (KMI)

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

Sugu

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

Rass

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

Eakad

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

Lapsed

Laste 1. faasi uuringus uuriti empaglifloosiini (5 mg, 10 mg ja 25 mg) farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi diabeediga ≥ 10- kuni < 18-aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel.

III faasi uuringus lastel uuriti empaglifloosiini 10 mg annuse ja võimaliku 25 mg-ni suurendatud annuse farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (HbA1c sisalduse muutus võrreldes ravi algusega) 2. tüüpi diabeediga 10...17-aastastel lastel ja noorukitel. Ekspositsiooni-ravivastuse täheldatud suhe oli üldiselt täiskasvanutel ja lastel ning noorukitel võrreldav. Empaglifloosiini suukaudsel manustamisel saavutatud ekspositsioon jäi samasse vahemikku, nagu täheldati täiskasvanud patsientidel.

Minimaalsete kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised ja kontsentratsioonide geomeetrilised keskmised olid 1,5 tundi pärast manustamist tasakaalukontsentratsiooni tingimustes empaglifloosiini 10 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas vastavalt 26,6 nmol/l ja 308 nmol/l ning empaglifloosiini 25 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas vastavalt 67,0 nmol/l ja 525 nmol/l.

Metformiin

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Patsientide erirühmad

Lapsed

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

Korduvannuse uuring: metformiini 500 mg annuse korduvmanustamise järel kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t})

lastel vastavalt ligikaudu 33% ja 40% väiksem kui suhkurtõvega täiskasvanutel, kellele manustati 500 mg metformiini kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Kuna annus tiitritakse individuaalselt lähtuvalt glükeemilisest kontrollist, on nendel tulemustel vaid piiratud kliiniline tähtsus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Empaglifloziin ja metformiin

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

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

Empaglifloziin

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

Närilistel ja koertel tehtud pikaajalise toksilisuse uuringutes täheldati toksilisuse tunnuseid plasmakontsentratsioonidel, mis olid empaglifloziini kliinilistest annustest 10 või rohkem korda kõrgemad. Toksilisus oli enamjaolt kooskõlas glükoosi uriiniga eritumise ja elektrolüütide tasakaaluhäirete sekundaarse farmakoloogiaga, sealhulgas kehakaalu ja keha rasvasisalduse vähenemine, suurenenud toidutarbimine, kõhulahtisus, dehüdratsioon, seerumi glükoosisisalduse vähenemine ja teiste seeruminäitajate tõus, mis peegeldavad valgu ainevahetuse suurenemist ja glükoneogeneesi, uriini muutused nagu polüuuria ja glükosuuria ning mikroskoopilised muutused, sealhulgas mineraliseerumine neerudes ja mõnes pehmes koes ning veresoonte kudedes. Mõnel liigil täheldati neerudes liigest farmakoloogilisest toimest tingitud mikroskoopilisi muutusi, sealhulgas neerutorukeste laienemist ning neerutorukeste ja neeruvaagna mineraliseerumist ligikaudu 4 korda suurema kliinilise AUC juures kui empaglifloziini 25 mg annusega saavutatav.

Empaglifloziin ei ole genotoksiline.

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

Empaglifloziin ei suurendanud kasvajate esinemissagedust emastel hiirtel kuni annuseni 1000 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 62 korda suurem kui empaglifloziini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Empaglifloziin tekitas isastel rottidel annusel 1000 mg kg kohta ööpäevas neerukasvajaid, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui empaglifloziini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Nende kasvaja tekkemehhanism on

seotud isaste hiirte loomuliku eelsoodumusega neeruhaigustele ja seda metaboolset rada inimestel ei esine. Isastel hiirtel esinevaid neerukasvajaid ei peeta inimeste puhul asjakohasteks.

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

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

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

Metformiin

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

Tableti sisu

Maisitärklis
Kopovidoon (K-väärtus nominaalselt 28)
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Makrogool 400
Titaandioksiid (E171)
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

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

Tableti sisu

Maisitärklis
Kopovidoon (K-väärtus nominaalselt 28)

Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Makrogool 400
Titaandioksiid (E171)
Talk
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannusteks perforeeritud PVC/PVDC/alumiiniumblistrid.
Pakendid sisaldavad 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1; 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid sisaldavad 120 (kaks 60 x 1 pakki), 180 (kaks 90 x 1 pakki) ja 200 (kaks 100 x 1 pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Synjardy 5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

EU/1/15/1003/007
EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. mai 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

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

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Prantsusmaa

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksamaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empagliflosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/850 mg tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empagliflosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

Mitmikpakend: 120 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 180 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 200 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empagliflosiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa .
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empagliflosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletid
empagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empagliflosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

Mitmikpakend: 120 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 180 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 200 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg empagliflosiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

Mitmikpakend: 120 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 180 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 200 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa; ei müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

Mitmikpakend: 120 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 180 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 200 (2 pakki, mis sisaldavad kumbki 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Synjardy ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Synjardy

Synjardy sisaldab kahte toimeainet – empaglifloosiini ja metformiini. Mõlemad kuuluvad ravimirühma, mida nimetatakse suukaudseteks diabeedivastasteks ravimiteks. Neid ravimeid võetakse suu kaudu 2. tüüpi suhkurtõve ravimiseks.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

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

Kuidas Synjardy toimib

Empaglifloosiin kuulub ravimirühma, mida nimetatakse naatriumi-glükoosi kaastransporteri-2 (*sodium glucose co-transporter-2*, SGLT2) inhibiitoriteks. See toimib neerudes oleva valgu SGLT2 blokeerimise teel. See põhjustab veresuhkru (glükoosi) eritumist uriiniga. Metformiini toime seisneb vere suhkrusisalduse vähendamises erinevatel viisidel, peamiselt glükoosi tootmise pärssimises maksas.

Sellisel viisil vähendab Synjardy vere suhkrusisaldust. See ravim võib aidata vältida ka südamehaigust.

Milleks Synjardyt kasutatakse

- Synjardyt kasutatakse lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanud patsientidel ning 10-aastastel ja vanematel lastel, kelle suhkurtõbe ei ole võimalik küllaldaselt ohjata ainult metformiini või metformiini ja teiste suhkurtõveravimite kombineerimise abil.

- Synjardyt võib kasutada ka koos teiste diabeediravimitega. Need võivad olla suukaudsed ravimid või süstitavad ravimid nagu insuliin.
- Lisaks muule võib Synjardyt kasutada alternatiivina empaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmisele. Üleannustamise vältimiseks ärge jätkake selle ravimi võtmise ajal empaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettide võtmist.

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

2. Mida on vaja teada enne Synjardy võtmist

Synjardyt ei tohi võtta

- kui olete empaglifloosiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on ravile allumatu diabeet koos näiteks raskekujulise hüperglükeemia (kõrge suhkrusisaldus veres), iiveldamise, oksendamise, kõhulahtisuse, kiire kaalulanguse, laktatsidoosi (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoosiga. Ketoatsidoosi puhul koguneb verre palju „ketokehasid“ ning see võib esile kutsuda diabeetilise kooma eelse seisundi. Sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teil on olnud diabeetilise kooma eelne seisund;
- kui teil on tõsised neeruprobleemid. Arst võib piirata teie ööpäevast annust või paluda teil võtta mõnda muud ravimit (vt ka lõik 3 „Kuidas Synjardyt võtta“);
- kui teil on raske infektsioon, nt infektsioon, mis kahjustab teie kopse, bronhiaalsüsteemi või neere. Rasked infektsioonid võivad põhjustada probleeme neerudega, mistõttu teid võib ohustada laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teie organism on kaotanud palju vett (dehüdratsioon), näiteks pikaajalise või raske kõhulahtisuse tõttu või kui te olete oksendanud mitu korda järjest. Dehüdratsioon võib põhjustada neeruhaigust, mistõttu teid võib ohustada metformiinist tingitud laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teil ravitakse ägedat südamepuudulikkust või kui teil on hiljuti olnud südamelihase infarkt või rasked vereringeprobleemid (nagu šokk) või kui teil on hingamisraskused. See võib põhjustada kudede hapnikuvaegust, mistõttu teid võib ohustada laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui te tarbite suuri alkoholikoguseid, kas iga päev või ainult aegajalt (vt lõik „Synjardy ja alkohol“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Laktatsidoosi risk

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

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

Katkestage Synjardy võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib olla seotud

dehüdratsiooniga (märkimisväärne kehavedelike kadu), nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

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

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine;
- kõhuvalu;
- lihasekrampid;
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega;
- hingamisraskused;
- kehatemperatuuri vähenemine ja südamerütmi aeglustumine.

Järgmistel juhtudel pidage kohe nõu oma arstiga edasiste juhiste saamiseks:

- kui teil on teadaolev geneetiliselt pärilik haigus, mis mõjutab mitokondreid (energiat tootvaid komponente rakkudes), nagu MELAS-e sündroom (*Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*; mitokondriaalne entsefalopaatia, müopaatia, laktatsidoos ja insuldilaadsed episoodid) või ema päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*);
- kui teil tekib pärast metformiiniga ravi alustamist ükskõik milline järgmistest sümptomitest: krampid, vaimsete võimete langus, raskused kehaliigutuste tegemisel, närvikahjustusele viitavad sümptomid (nt valu või tuimus), migreen ja kurtus.

Laktatsidoos on meditsiiniline kriisiolukord, mida tuleb ravida haiglas.

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

- kui teil esineb kiire kaalulangus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiire ja sügav hingamine, segasusseisund, unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi ebatavaline lõhn, siis võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse ja lõpetage selle ravimi võtmine, kuni olete oma arstiga uuesti nõu pidanud. Need sümptomid võivad olla „diabeetilise ketoatsidoosi“ tunnused, mis on suhkurtõve korral esineda võiv harv, aga tõsine ning mõnikord eluohtlik seisund, mida põhjustab „ketokehade“ arvu suurenemine teie uriinis või veres (tuvastatav analüüsides). Diabeetilise ketoatsidoosi tekkeriski võivad suurendada pikaajaline paastumine, liigne alkoholitarvitamine, vedelikupuudus kehas, insuliiniannuse äkiline vähendamine või suurenenud insuliinivajadus pärast mahukat operatsiooni või rasket haigust;
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi – seda tüüpi suhkurtõbi algab tavaliselt noores eas ning sellisel juhul ei tooda teie keha üldse insuliini. Kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi, ei tohi te Synjardit võtta;
- kui teil võib tekkida või olla vedelikupuudus (dehüdratsioon), nt:
 - kui oksendate, teil on kõhulahtisus või palavik või kui te ei saa süüa ega juua;
 - kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriinieritust [diureetikumid] või langetavad vererõhku;
 - kui olete 75-aastane või vanem.

Võimalikud nähud on loetletud lõigus 4 vedelikukaotuse alalõigus. Liigse vedelikukaotuse vältimiseks võib arst paluda teil kuni nähtude taandumiseni Synjardi võtmine katkestada.

Küsige arstilt, kuidas vältida vedelikukaotust;

- kui teil on raske neerupõletik või palavikuga kulgev kuseteedepõletik. Arst võib paluda teil Synjardy võtmine lõpetada, kuni olete paranenud;
- kui peate minema uuringule, milles kasutatakse joodi sisaldavat kontrastainet (nt röntgenuuring või skaneerimine). Lisateave vt lõik „Muud ravimid ja Synjardy“.

Kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid raske või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

Operatsioon

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

Neerufunktsioon

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

Jalgade hooldus

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

Uriini glükoosisisaldus

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

Lapsed ja noorukid

Synjardyt võib kasutada 2. tüüpi suhkurtõve raviks 10 aastastel ja vanematel lastel.

Piiratud andmete tõttu tuleb ravimi kasutamisel lastel vanusevahemikus 10...12 aastat olla ettevaatlik. Alla 10 aasta vanuste laste kohta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Synjardy

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

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

- te võtate uriini eritumist suurendavaid ravimeid (diureetikume), kuna Synjardy võib suurendada liigse vedelikukaotuse ohtu. Arst võib paluda teil Synjardy võtmise lõpetada. Liigse vedelikukaotuse võimalikud tunnused on loetletud lõigus 4;
- te võtate teisi veresuhkru sisaldust vähendavaid ravimeid, näiteks insuliini või sulfonüüluurea preparaate. Arst võib soovida nende teiste ravimite annust vähendada, et ennetada veresuhkru liigset alanemist (hüpoglükeemia);
- te võtate ravimeid, mis võivad muuta metformiini sisaldust teie veres, seda eriti juhul, kui teie neerufunktsioon on langenud (nt verapamiil, rifampitsiin, tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool, krisotiniib, olapariib);
- te võtate bronhodilataatoreid (beeta-2-agoniste), mida kasutatakse astma raviks;
- te võtate kortikosteroide (suu kaudu, süstina või sissehingatuna), mida kasutatakse põletiku raviks selliste haiguste nagu astma ja liigesepõletiku korral;
- te võtate valu ja põletiku ravimeid (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- te võtate teatud kõrge vererõhu ravimeid (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- te võtate alkoholi sisaldavaid ravimeid (vt lõik „Synjardy ja alkohol“);
- teile manustatakse joodiga kontrastainet (radioloogiliste uuringute ajal kasutatavad ravimid, vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- kui te võtate liitiumi, sest Synjardy võib vähendada liitiumi kogust veres.

Synjardy ja alkohol

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

Rasedus ja imetamine

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

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Synjardy mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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

3. Kuidas Synjardyt võtta

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

Kui palju ravimit võtta

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

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

Ravimi võtmine

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

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

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

Kui te võtate Synjardyt rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Synjardyt võtta

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

Kui te lõpetate Synjardy võtmise

Ärge katkestage Synjardy võtmist ilma eelnevalt arstiga rääkimata, välja arvatud juhul, kui te kahtlustate, et teil on diabeetiline ketoatsidoos, laktatsidoos või kui teil on seisund, mida võib seostada vedelikupuudusega (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui te lõpetate Synjardy kasutamise, võib teie veresuhkru sisaldus suurened.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Raske allergiline reaktsioon, mida esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Raskete allergiliste reaktsioonide nähud võivad olla muu hulgas:

- näo-, huulte, suu-, keele- või kõriturse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust.

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

Synjardy võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik 2). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Synjardy võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

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

Diabeetilise ketoatsidoosi haigusnähud on järgmised (vt lõik 2):

- ketokehade arvu suurenemine uriinis või veres
- kiire kaalulangus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- ülemäärane janu
- kiire ja sügav hingamine
- segasusseisund
- ebatavaline unisus või väsimus
- magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi ebatavaline lõhn.

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

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

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

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

- värin, higistamine, suur ärevus või segadus, kiire pulss

- suur söögiisu, peavalu.

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

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

Kuseteede nakkuse sümptomid on:

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

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

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

Vedelikukaotuse tunnused ei ole spetsiifilised, kuid nendeks võivad olla:

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

Muud Synjardy võtmisega seotud kõrvaltoimed:

Väga sage

- iiveldus, oksendamine
- kõhulahtisus või kõhuvalu
- isutus

Sage

- pärmseenenakkus välissuguelunditel (soor ehk kandidiaas)
- tavapärasest suurem uriinikogus või urineerimissagedus
- sügelus
- lööve või punetav nahk – see võib olla sügelev ja põhjustada nahakühme, vedelikueritust või villoid
- maitsemeele muutused
- janu
- vereanalüüsid võivad näidata suurenenud rasvasisaldust veres (kolesterool)
- kõhukinnisus
- B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine või väike sisaldus veres (sümptomid võivad olla muu hulgas suur väsimus, valulik ja punetav keel (glossiit), torkimistunne (paresteesia) ning hele või kollane nahk). Arst võib teile teha sümptomite põhjuste väljaselgitamiseks analüüsi, sest mõnda sümptomit võib põhjustada diabeet või mõni muu mitteseotud terviseprobleem.

Aeg-ajalt

- nõgestõbi
- pingetunne või valu põie tühjendamisel
- vereanalüüsid võivad näidata neerufunktsiooni halvenemist (kreatiniin või urea)
- vereanalüüsid võivad näidata vere punaliblede kontsentratsiooni suurenemist (hematokrit)

Harv

- nekrotiseeriv lahkliha fastsiit ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede raske infektsioon)

Väga harv

- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, maksapõletik (hepatiit)

- nahapunetus (erüteem)
- neerupõletik (tubulointerstitsiaalne nefriit)

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Synjardy säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Synjardy sisaldab

Toimeained on empaglifloosin ja metformiin.

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

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

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

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

Teised koostisosad on:

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

Kuidas Synjardy välja näeb ja pakendi sisu

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

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

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Prantsusmaa

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

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