

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Synjardy 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Synjardy 5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synjardy on tarkoitettu ruokavalion ja liikunnan ohella tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten ja vähintään 10-vuotiaiden lasten hoitoon

- kun potilaan sairaus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella yksinään
- yhdessä muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa potilailla, joiden sairaus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinilla ja näillä lääkkeillä
- kun potilas käyttää jo empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista on luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

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

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, kun käytössä on pelkkä metformiini tai metformiini yhdessä muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa

Potilaille, joiden hoitotasapaino on riittämätön, kun käytössä on pelkkä metformiini tai metformiini yhdessä muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa, suositeltu Synjardy-aloitusannos on 5 mg empagliflotsiinia kahdesti vuorokaudessa (10 mg vuorokausiannos) ja metformiiniannos sama kuin entuudestaan käytössä oleva annos. Potilailla, jotka sietävät empagliflotsiinin 10 mg kokonaisvuorokausiannoksen ja jotka tarvitsevat parempaa glukoositasapainoa, empagliflotsiinin kokonaisvuorokausiannos voidaan nostaa 25 mg:aan. Kun Synjardy-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa, pienempi sulfonyyliurea- ja/tai insuliiniannos voi olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilaat, jotka käyttävät empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina

Potilaiden, jotka vaihtavat erillisistä empagliflotsiinitableteista (10 mg tai 25 mg kokonaisvuorokausiannos) ja metformiinitableteista Synjardy-valmisteseen, on käytettävä samaa empagliflotsiini- ja metformiinin vuorokausiannosta kuin aiemmin tai lähintä terapeuttisesti sopivaa metformiiniannosta (saatavilla olevat vahvuudet, ks. kohta 2).

Unohtunut annos

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Empagliflotsiinin glukoositasapainoa parantava teho riippuu munuaisten toiminnasta. Kardiovaskulaarisen riskin vähentämiseksi tavanomaisen hoidon lisänä on käytettävä 10 mg:n

empagliflotsiiniannosta päivässä potilaille, joiden eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m² (ks. taulukko 1). Empagliflotsiinin glukoosipitoisuutta alentava teho on heikentynyt potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu kokonaan potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos glykeeminen lisähallinta on tarpeen, näiden potilaiden hoitoon on harkittava muiden veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden lisäämistä. Suositukset annoksen muuttamisesta eGFR- tai CrCl-arvon perusteella on esitetty taulukossa 1.

eGFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Mikäli Synjardy-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

Annossuositukset pediatrialle potilaille, ks. pediatria potilaita koskeva kohta alla.

Taulukko 1: Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] tai CrCl [ml/min]	Metformiini	Empagliflotsiini
≥ 60	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Aloitusannos on 10 mg. Jos potilas sietää 10 mg:n annosta ja tarvitsee parempaa glukoositasapainoa, annos voidaan nostaa 25 mg:aan.
45 – < 60	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Aloitusannos on 10 mg. ^b Jos potilas saa jo empagliflotsiinia, hoitoa jatketaan annoksella 10 mg.
30 – < 45	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Aloitusannos on 10 mg. ^b Jos potilas saa jo empagliflotsiinia, hoitoa jatketaan annoksella 10 mg. ^b
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Empagliflotsiinia ei suositella.

^a Ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2

^b Potilaat, joilla on tyypin 2 diabetes ja todettu sydän- ja verisuonitauti

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Vaikutusmekanismista johtuen heikentynyt munuaistoiminta johtaa empagliflotsiinin glykeemisen tehon heikentymiseen. Metformiini erittyy munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla munuaisten vajaatoiminta on todennäköisempää, joten Synjardy-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin riskin vuoksi etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Suurentunut nestehukan riski on otettava huomioon 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Annostus määritetään yksilöllisesti potilaan senhetkisen hoidon, tehokkuuden ja siedettävyyden perusteella.

Jos metformiinia saavan potilaan hoitoon lisätään empagliflotsiini, metformiiniannos on pidettävä samana kuin aiemmin. Suositeltu aloitusannos on 5 mg empagliflotsiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 10 mg). Potilailla, jotka sietävät empagliflotsiiniannosta 5 mg kahdesti

vuorokaudessa ja jotka tarvitsevat parempaa glukoositasapainoa, annos voidaan nostaa 12,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 25 mg).

Potilaiden, jotka vaihtavat erillisistä empagliflotsiini- ja metformiinitableteista Synjardy-valmisteeseen, on käytettävä samaa empagliflotsiini- ja metformiinvuorokausiannosta kuin aiemmin tai lähintä terapeuttisesti sopivaa metformiiniannosta.

Synjardy-valmisteen suurin suositeltu vuorokausiannos on 25 mg empagliflotsiinia ja 2000 mg metformiinia (ks. yleiset tiedot yllä kohdassa 4.2).

Tietoja ei ole saatavilla lapsista, joiden eGFR-arvo on $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, eikä alle 10-vuotiaista lapsista.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi) (ks. kohta 4.4).
- Diabeettinen prekooma.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Akuutit tilat, jotka saattavat vaikuttaa munuaistoimintaan, esim. nestehukka, vaikea infektio tai sokki (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), esim. dekompensoitu sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, sokki (ks. kohta 4.4).
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholi-intoksikaatio, alkoholismi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä tietoa

Empagliflotsiinia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastaville potilaille (ks. ”Diabeettinen ketoasidoosi” kohdassa 4.4).

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen, mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyyppioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaisia, toisinaan henkeä uhanneita tai kuolemaan johtaneita diabeettisen ketoasidoosin tapauksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, mukaan lukien empagliflotsiini. Diabeettinen ketoasidoosi oli monissa näistä tapauksista epätyypillistä siten, että verensokeripitoisuuksien havaittiin olevan vain kohtalaisesti suurentuneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettisen ketoasidoosin ilmeneminen todennäköisempää suuremmilla empagliflotsiiniannoksilla.

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

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

Hoito on keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seurantaa. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Hoito Synjardy-valmisteella voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa.

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

Empagliflotsiinin käytön yhteydessä on havaittu pitkittynyttä diabeettista ketoasidoosia ja pitkittynyttä glukosuriaa. Diabeettinen ketoasidoosi voi jatkua empagliflotsiinihoidon keskeyttämisen jälkeen pidempään kuin puoliintumisaika plasmassa antaisi odottaa (ks. kohta 5.2). Empagliflotsiinista riippumattomat tekijät, kuten insuliinin puute, voivat vaikuttaa diabeettisen ketoasidoosin pitkittymiseen.

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

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

Synjardy-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastaville potilaille. Tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla tehdystä kliinisestä tutkimusohjelmasta saatujen tietojen mukaan diabeettisen ketoasidoosin esiintyvyys suureni lumelääkkeeseen verrattuna yleiseksi potilailla, jotka saivat 10 mg ja 25 mg empagliflotsiinia insuliinin lisänä.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikutusmekanismista johtuen heikentynyt munuaistoiminta johtaa empagliflotsiinin glykeemisen tehon heikentymiseen. Empagliflotsiini/metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden eGFR-arvo on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila (ks. kohta 4.3).

Munuaistoiminnan seuranta

Munuaisten toimintaa on suositeltavaa arvioida seuraavasti:

- ennen empagliflotsiini-/metformiinihoidon aloittamista ja säännöllisin välein (vähintään kerran vuodessa) hoidon aikana (ks. kohta 4.2)
- ennen kuin potilas aloittaa mitään samanaikaista lääkitystä, joka saattaa heikentää munuaistoimintaa.

Sydämen toiminta

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

Leikkaus

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai perorallisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Nestehukan riski

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

Jos Synjardya käyttävällä potilaalla on sairauksia, jotka voivat johtaa nesteen menetykseen (esim. maha-suolikanavan sairaus), suositellaan elektrolyyttiarvojen ja nestetasapainon huolellista seurantaa (esim. lääkärintarkastus, verenpaineen mittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien

hematokriitti). Synjardy-hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava, kunnes nesteen menetys on korjattu.

Läkkäät potilaat

Empagliflotsiinin vaikutus, glukoosin erittyminen virtsaan, liitetään osmoottiseen diureesiin, joka saattaa vaikuttaa nesteytykseen. Nestehukan riski saattaa olla suurentunut 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Siksi näiden potilaiden kohdalla on kiinnitettävä erityistä huomiota nesteen nauttimiseen, jos he käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa nestehukkaa (esim. diureetteja, ACE:n estäjiä).

Virtsatieinfektiot

Komplisoituneita virtsatieinfektioita mukaan lukien pyelonefriitti ja urosepsis on raportoitu valmisteen markkinoilletulon jälkeen empagliflotsiinia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla on komplisoitunut virtsatieinfektio.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Välilihan nekrotisoivan faskiitin (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä, kuten empagliflotsiinia. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta genitaali- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Huomattavaa, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Synjardy-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava.

Alaraajan amputaatiot

Pitkän aikavälin kliinisissä tutkimuksissa toisella SGLT2:n estäjällä on havaittu alaraajan (pääasiallisesti varpaan) amputaatioiden määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä lääkeluokkaan liittyvä vaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaille neuvoja säännöllisestä ehkäisevästä jalkahoidosta.

Maksavaurio

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

Kohonnut hematokriitti

Hematokriitin kohoamista havaittiin empagliflotsiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita, joiden hematokriitti on kohonnut huomattavasti, on seurattava, ja heille on tehtävä tutkimuksia taustalla olevan hematologisen sairauden varalta.

Krooninen munuaistauti

Empagliflotsiinin käytöstä on saatu kokemusta diabeteksen hoidossa potilailla, joilla on krooninen munuaistauti ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja jolla on tai ei ole albuminuriaa. Albuminuriapotilailla empagliflotsiinihoidosta voi olla enemmän hyötyä.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Synjardy-valmisteen vaikutusmekanismin takia potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määityksessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määityksellä ei suositella, sillä SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määityksellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa.

Vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä glukoositasapainon seurantaan suositellaan.

B12-vitamiini

Metformiini saattaa pienentää B12-vitamiiniarvoa. B12-vitamiiniarvon alenemisen riski kasvaa metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pidentyessä ja/tai potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutokselle altistavia riskitekijöitä. Jos on syytä epäillä B12-vitamiinin puutosta (kuten anemia tai neuropatia), tulee seerumin B12-vitamiiniarvoa seurata. Ajoittainen B12-vitamiiniarvon seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa tulisi jatkaa niin kauan, kuin potilas sietää sitä, eikä vasta-aiheita ole. Asianmukaista korjaavaa hoitoa B12-vitamiinin puutokseen on annettava voimassa olevien hoitosuositusten mukaisesti.

Pediatriset potilaat

DINAMO-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla oli yleisesti ottaen samanlainen kuin tiedossa oleva turvallisuusprofiili aikuispotilailla, eikä kasvun arvioinneissa tai sukupuolisessa kypsyemisessä todettu merkityksellisiä eroja lumelääkkeen ja empagliflotsiinin välillä 26 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen.

Metformiinin ei ole havaittu vaikuttavan kasvuun eikä murrosikään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mutta näistä nimenomaisista seikoista ei ole saatavilla pitkäaikaistietoja. Siksi metformiinin vaikutusta näihin parametreihin on suositeltavaa seurata huolellisesti metformiinihoitoa saavilla lapsilla ja erityisesti esimurrosikäisillä lapsilla.

10–12-vuotiaat lapset

Lapsilla ja nuorilla tehtyihin kontrolloituihin kliinisiin metformiinitutkimuksiin osallistui vain 15 potilasta, joiden ikä oli 10–12 vuotta.

DINAMO-tutkimukseen osallistui 157 potilasta, joista 91 % sai metformiinia taustahoitona. Näistä potilaista 25 oli 10–12-vuotiaita.

Vaikka metformiinin teho ja turvallisuus näillä lapsilla ei eronnut tehosta ja turvallisuudesta muilla lapsilla ja nuorilla, on suositeltavaa noudattaa erityistä varovaisuutta, jos sitä määrätään 10–12-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Empagliflotsiini

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Empagliflotsiini saattaa voimistaa tiatsidi- ja loop-diureettien diureettista vaikutusta ja suurentaa elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset empagliflotsiiniin

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

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

UGT:n induktion (esim. rifampisiinin tai fenytoiinin aiheuttaman induktion) vaikutusta empagliflotsiiniin ei ole tutkittu. Samanaikaista hoitoa tunnettujen UGT-entsyymien indusorien kanssa ei suositella mahdollisen tehoa alentavan vaikutuksen vuoksi. Jos UGT-entsyymien indusoreja joudutaan antamaan samanaikaisesti, glukoositasapainoa on syytä seurata Synjardy-valmisteen vasteen arvioimiseksi.

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

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

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

Yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että samanaikainen anto metformiinin, glimepiridin, pioglitazonin, sitagliptiinin, linagliptiinin, varfariinin, verapamiilin, ramipriilin, simvastatiinin, torasemidin tai hydroklooritiatsidin kanssa ei vaikuttanut empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Empagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Empagliflotsiini saattaa lisätä litiumin erittymistä munuaisten kautta, ja veren litiumpitoisuudet saattavat pienentyä. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava useammin empagliflotsiinihoidon aloittamisen ja annosmuutosten jälkeen. Potilas tulee ohjata litiumia määränneen lääkärin vastaanotolle seerumin litiumpitoisuuden seuranta varten.

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

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

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

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

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Orgaaniset kationiset kuljetusaineet (OCT)

Metformiini on substraatti molemmille kuljetusaineille OCT1 ja OCT2. Metformiinin samanaikainen ottaminen seuraavien aineiden kanssa:

- OCT1-estäjät (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1:tä indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2-estäjät (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin pitoisuutta plasmassa
- aineet, jotka estävät sekä OCT1:tä että OCT2:ta (kuten kritsotinibi ja olaparibi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta.

Varovaisuutta tulisi näin ollen noudattaa otettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin potilailla joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska tämä voi nostaa metformiinin pitoisuutta plasmassa. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT:tä estävät/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi (COX) II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen veren glukoosipitoisuutta suurentava vaikutus. Tästä on kerrottava potilaille, ja glukoosiarvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin, erityisesti kun hoito näillä lääkkeillä aloitetaan. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana sekä käytön lopettamisen yhteydessä.

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat hypoglykemia, kun käytössä oli myös insuliini ja/tai sulfonyyliurea, sekä maha-suolikanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa empagliflotsiini oli yhdistetty

metformiinihoitoon, empagliflotsiinin ei havaittu aiheuttavan sellaisia haittavaikutuksia, jotka eroaisivat empagliflotsiinin tai metformiinin monoterapian haittavaikutuksista.

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 2: Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista (MedDRA) lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<i>Infektiot</i>		Emättimen kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu sukuelinten infekti ^{1, 2} Virtsatieinfektio (mukaan lukien pyelonefriitti ja urosepsis) ^{1, 2}		Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni) ^a	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (käytettäessä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ¹	Jano ² B12-vitamiiniarvon lasku / B12-vitamiinin puutos ^{3,a}		Diabeettinen ketoasidoosi ^a	Maitohappoasidoosi ³
<i>Hermosto</i>		Makuaistin häiriö ³			
<i>Verisuonisto</i>			Nestehukka ^{1, 2, d}		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Maha-suolikanavan oireet ^{3, 4}	Ummetus			
<i>Maksa ja sappi</i>					Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ³ Hepatiitti ³
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kutina (yleistynyt) ^{2,3} Ihottuma	Urtikaria Angioödeema		Punoitus ³
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Lisääntynyt virtsaaminen ^{1, 2}	Dysuria ²		Tubulointerstitiaalinen nefriitti
<i>Tutkimukset</i>		Kohonneet seerumin lipidiarvot ^{2,b}	Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus ¹ Kohonnut hematokriitti ^{2,c}		

¹ Lisätiedot, ks. alakohdat jäljempänä

² Empagliflotsiinimonoterapian tunnistetut haittavaikutukset

³ Metformiini- ja suolaliuoksen tunnistetut haittavaikutukset

⁴ Maha-suolikanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy yleisimmin hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään.

^a Ks. kohta 4.4

^b Keskimääräiset muutokset hematokriitissä olivat lähtötilanteeseen nähden 3,6 % empagliflotsiini 10 mg - hoidossa, 4,0 % empagliflotsiini 25 mg -hoidossa ja 0 % lumehoidossa. EMPA-REG OUTCOME - tutkimuksessa hematokriittiarvot palasivat kohti lähtöarvoja hoidon päättymistä seuranneen 30 päivän seurantajakson jälkeen.

^c Keskimääräinen prosentuaalinen nousu lähtötilanteeseen nähden oli empagliflotsiini 10 mg - ja 25 mg - hoidossa lumehoidoon verrattuna kokonaiskolesterolin kohdalla 5,0 % ja 5,2 % vs. 3,7 %, HDL-kolesterolin kohdalla 4,6 % ja 2,7 % vs. -0,5 %, LDL-kolesterolin kohdalla 9,1 % ja 8,7 % vs. 7,8 % ja triglyseridien kohdalla 5,4 % ja 10,8 % vs. 12,1 %.

^d Yhdistetyt tiedot empagliflotsiinilla tehdyistä tutkimuksista, joihin osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (ja puolella potilaista tyypin 2 diabetes), osoittivat, että nestehukkaa esiintyi yleisemmin ("hyvin yleinen": 11,4 % empagliflotsiinilla vs. 9,7 % lumelääkkeellä).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksissa riippui potilaalla käytössä olleesta taustahoidosta ja se oli samaa luokkaa, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin metformiinin kanssa, linagliptiinin ja metformiinin kanssa, empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidossa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä, verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin empagliflotsiinilla ja metformiinilla yksittäisinä ainesosina ja yhdistettynä käypään hoitoon. Hypoglykemiaa esiintyi useammin, kun empagliflotsiinia annettiin metformiinin ja sulfonyyliurean lisänä (empagliflotsiini 10 mg: 16,1 %, empagliflotsiini 25 mg: 11,5 % ja lume: 8,4 %) tai metformiinin ja insuliinin lisänä (empagliflotsiini 10 mg: 31,3 %, empagliflotsiini 25 mg: 36,2 % ja lume: 34,7 %).

Merkittävä hypoglykemia (hoitoa vaativat tapahtumat)

Merkittävää hypoglykemiaa esiintyi kaikkiaan vähän (< 1 %). Esiintyvyys oli samaa luokkaa, kun empagliflotsiinia tai lumetta käytettiin metformiinin kanssa, ja empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidossa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä, verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin empagliflotsiinilla ja metformiinilla yksittäisinä ainesosina ja yhdistettynä käypään hoitoon. Merkittävää hypoglykemiaa esiintyi 0,5 %:lla 10 mg empagliflotsiinia metformiinin ja insuliinin kanssa saaneista potilaista, 0 %:lla 25 mg empagliflotsiinia metformiinin ja insuliinin kanssa saaneista potilaista ja 0,5 %:lla lumetta metformiinin ja insuliinin kanssa saaneista potilaista. Yhdelläkään metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoitoa ja linagliptiinia metformiinin kanssa saaneista potilaista ei esiintynyt merkittävää hypoglykemiaa.

Virtsatieinfektio

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

Emättimen kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu sukuelinten infektio

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

Fimoosia / hankinnaista fimoosia on raportoitu esiintyvän samanaikaisesti sukupuolielinten infektioiden kanssa, ja joissakin tapauksissa tarvittiin ympärileikkaus.

Lisääntynyt virtsaaminen

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

Nestehukka

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

Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus

Niiden potilaiden, joilla veren kreatiniinipitoisuus oli kohonnut ja glomerulusten suodatusnopeus alentunut, kokonaisesiintyvyys oli yhtä suuri empagliflotsiini- ja lumelääkeryhmissä metformiinin kanssa (veren kreatiniinipitoisuus kohonnut: empagliflotsiini 10 mg 0,5 %, empagliflotsiini 25 mg 0,1 %, lumelääke 0,4 %; glomerulusten suodatusnopeus alentunut: empagliflotsiini 10 mg 0,1 %, empagliflotsiini 25 mg 0 %, lumelääke 0,2 %).

Empagliflotsiinihoitoa metformiinin lisälääkkeenä saaneilla potilailla hoidon alussa havaittu kreatiniinipitoisuuden nousu ja hoidon alussa arvioidussa glomerulusten suodatusnopeudessa havaittu alenema oli hoidon jatkuessa yleensä ohimenevää tai lääkehoidon keskeytyessä palautuvaa. Vastaavasti EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiinia saaneiden potilaiden laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) pieneni aluksi (keskiarvo: 3 ml/min/1,73 m²). Sen jälkeen eGFR pysyi samalla tasolla, kun hoitoa jatkettiin. Keskimääräinen eGFR palasi lähtöarvoihin hoidon lopettamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että äkillisillä hemodynaamisilla muutoksilla voi olla osuutensa näissä munuaistoiminnan muutoksissa.

Pediatriset potilaat

DINAMO-tutkimuksessa hoidettiin 157 lasta, jotka olivat iältään vähintään 10 vuotta ja joilla oli tyyppin 2 diabetes. Tutkimuksessa 52 potilasta sai empagliflotsiinia, 52 linagliptiinia ja 53 lumelääkettä (ks. kohta 5.1). Lumelääkekontrolloidun vaiheen aikana yleisin haittavaikutus oli hypoglykemia (empagliflotsiini 10 mg ja 25 mg, yhdistettynä: 23,1 %, lumelääke: 9,4 %). Mikään haittatapahtumista ei ollut vaikea tai edellyttänyt hoitoa.

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili lapsilla oli samanlainen kuin turvallisuusprofiili aikuisilla, joilla on tyyppin 2 diabetes.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Empagliflotsiini

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

Metformiini

Alle 85 g:n metformiiniannokset eivät ole aiheuttaneet hypoglykemiaa, mutta tällaiset annokset ovat aiheuttaneet maitohappoasidoosia. Suuri metformiinin yliannostus tai samanaikaiset muut riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätila ja vaatii sairaalahoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Empagliflotsiini

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

Empagliflotsiini parantaa tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glukositasapainoa vähentämällä glukosin takaisinimeytymistä munuaisissa. Munuaisten poistaman glukosin määrä tällä glukosuurisella mekanismilla riippuu veren glukosipitoisuudesta ja GFR-arvosta. SGLT2:n esto tyypin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla johtaa liialliseen glukosin erittymiseen virtsaan. Lisäksi empagliflotsiinihoidon aloittaminen lisää natriumin eritystä, mikä johtaa osmoottiseen diureesiin ja suontensisäisen tilavuuden laskuun.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla glukosin erittyminen virtsaan lisääntyi välittömästi ensimmäisen empagliflotsiiniannoksen jälkeen ja jatkui 24 tunnin annosvälin ajan. Glukosin lisääntynyt erittyminen virtsaan jatkui 4 viikon hoitjakson loppuun asti, ja sitä erittyi keskimäärin 78 g/vrk käytettäessä 25 mg:aa empagliflotsiinia. Glukosin lisääntynyt erittyminen virtsaan alensi välittömästi plasman glukosiarvoja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Empagliflotsiini parantaa plasman glukosiarvoja sekä paaston että aterian jälkeen. Empagliflotsiinin vaikutusmekanismi on riippumaton beetasolujen toiminnasta ja insuliinierityksestä ja tämä vaikuttaa osaltaan hypoglykemian vähäiseen riskiin. Beetasolujen toimintaa kuvaavissa markkereissa, mukaan lukien homeostaasimallimääritys (HOMA- β), havaittiin paranemista. Lisäksi glukosin erittyminen virtsaan aiheuttaa kalorien hävikkiä, mihin liittyy kehon rasvakudoksen vähenemistä ja painon laskua. Empagliflotsiinista aiheutuvaan glukosuriaan liittyy lievä diureesi, joka voi osaltaan johtaa pitkäaikaiseen kohtalaiseen verenpaineen laskuun. Empagliflotsiinista johtuva glukosuria, natriureesi ja osmoottinen diureesi voivat olla osasy sydän- ja verisuonisairauksia koskevien tulosten paranemiseen.

Metformiini

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

Metformiinilla on 3 mahdollista vaikutusmekanismia:

- maksan glukosituotanto vähenee, kun glukoneogeneesi ja glykogenolyysi estyvät
- lihasten insuliiniherkkyys paranee, mikä tehostaa glukosin soluunottoa ja käyttöä perifeerisissä kudoksissa
- glukosin imeytyminen suoletta hidastuu.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonisairauksien ja -kuolemien vähentäminen ovat olennainen osa tyypin 2 diabeteksen hoitoa.

Glukoositasapainoa parantavaa tehoa ja sydän- ja verisuonisairauksia koskevia tuloksia arvoitiin yhteensä 10 366 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin yhdeksässä kaksoissokkoutetussa, lume- tai aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jotka kestivät vähintään 24 viikkoa. Potilaista 2 950 sai 10 mg empagliflotsiinia ja 3 701 sai 25 mg empagliflotsiinia metformiinihoidon lisänä. Näistä 266 potilasta sai 10 mg empagliflotsiinia ja 264 sai 25 mg empagliflotsiinia metformiinin ja insuliinin lisänä.

Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoito yhdessä muiden diabeteslääkkeiden (pioglitatsoni, sulfonyyliurea, DPP-4:n estäjät ja insuliini) kanssa tai ilman paransi kliinisesti merkittävästi HbA1c-arvoa, paastoglukoosiarvoa, painoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta. Suurempi osa 25 mg:n empagliflotsiiniannoksella hoidetuista potilaista saavutti tavoitteen HbA1c alle 7 % ja harvemmat potilaat tarvitsivat varalääkettä diabetestasapainon hoitoon kuin 10 mg:n empagliflotsiiniannoksella tai lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. HbA1c-arvot alenivat numeerisesti vähemmän empagliflotsiinihoitoa saaneilla 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Potilailla, joilla HbA1c-arvo tutkimuksen alussa oli korkeampi, havaittiin myös suurempi HbA1c-arvon aleneminen. Lisäksi empagliflotsiini yhdistettynä käypään hoitoon vähensi sydän- ja verisuonikuolemia tyypin 2 diabetespotilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairaus.

Empagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, sulfonyyliureaan tai pioglitatsoniin

Empagliflotsiini metformiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean tai pioglitatsonin ja metformiinin lisänä alensi HbA1c-arvoa ja painoa tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 3). Lisäksi se alensi kliinisesti merkittävästi paastoglukoosiarvoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta lumelääkkeeseen verrattuna.

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

Taulukko 3: 24 viikon empagliflotsiinin lumekontrolloitujen tutkimusten tehon tulokset

Yhdistettynä metformiiniin ^a			
	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90	7,94	7,86
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	79,73	81,59	82,21
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Systolinen verenpaine (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,6	129,6	130,0

Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan^a			
	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,15	8,07	8,10
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	76,23	77,08	77,50
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
Systolinen verenpaine (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,8	128,7	129,3
Muutos lähtötilanteesta ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Yhdistettynä pioglitatsoni + metformiini -hoitoon^b			
	Lumehoito	Empagliflotsiini	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,15	8,07	8,10
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	79,45	79,44	80,98
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,40	-1,74	-1,59
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
Systolinen verenpaine (mmHg)^{2,3}			
Lähtötilanne (keskiarvo)	125,5	126,3	126,3
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,8	-3,5	-3,3
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

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

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

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ LOCF, verenpainetta alentavan varalääkkeen jälkeiset arvot on poistettu

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,01

Empagliflotsiini ja metformiini yhdistelmähoitona potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 24 viikon pituisessa faktorikoeasetelmatutkimuksessa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä. Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoito (5 mg ja 500 mg; 5 mg ja 1000 mg; 12,5 mg ja 500 mg ja 12,5 mg ja 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annettuna) paransi HbA1c-arvoja tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 4) ja johti suurempiin paastoglukoosiarvojen (yksittäisiin ainesosiin verrattuna) ja painon alenemiseen (metformiiniin verrattuna).

Taulukko 4: Tehon tulokset 24 viikon kohdalla, kun empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa verrattiin yksittäisiin ainesosiin^a

	Empagliflotsiini 10 mg ^b			Empagliflotsiini 25 mg ^b			Metformiini ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ei met- formii- nia	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ei met- formii- nia	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Lähtö- tilanne (keski- arvo)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Muutos lähtötilan- teeseen nähdessä ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vertailu empaglif- lotsiiniin nähdessä (95 % lv) 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)			
Vertailu metformii- niin nähdessä (95 % lv) 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 = metformiini

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

^a Analyysit suoritettiin koko analyysiaineiston (FAS) perusteella havaittujen tapausten (OC) lähestymistapaa noudattaen

^b Annettiin jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen vuorokaudessa annettaessa yhdessä metformiinin kanssa

^c Annettiin jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen vuorokaudessa

* HbA1c-arvon osalta p ≤ 0,0062

Empagliflotsiini potilailla, joiden hoitotasapaino on riittämätön, kun käytössä on metformiini ja linagliptiini

Potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja 5 mg linagliptiinilla, empagliflotsiinihoito 10 mg:n tai 25 mg:n annoksella alensi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) HbA1c-arvoa ja painoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 5). Lisäksi se alensi kliinisesti merkitsevästi paastoglukoosi-arvoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 5: Tehon tulokset 24 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja 5 mg linagliptiinilla

Metformiinin ja 5 mg linagliptiinin kanssa			
	Lumehoito⁵	Empagliflotsiini⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,96	7,97	7,97
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,14	-0,65	-0,56
Ero lumelääkkeeseen (95 % lv)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Paino (kg)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	82,3	88,4	84,4
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Ero lumelääkkeeseen (95 % lv)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Systolinen verenpaine (mmHg)⁴			
Lähtötilanne (keskiarvo)	130,1	130,4	131,0
Muutos lähtötilanteesta ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Ero lumelääkkeeseen (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu; ei mukana toissijaisten päätetapahtumien sekventiaalisessa testimenetelmässä.

³ FAS:n (OC) MMRM-malli; mukana lähtötilanteen HbA1c-arvo, lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD), maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus. Painon osalta huomioitiin lähtötilanteen paino.⁴ MMRM-malli; mukana lineaarisina kovariaatteina lähtötilanteen systolinen verenpaine ja lähtötilanteen HbA1c-arvo ja kiinteinä vaikutuksina lähtötilanteen eGFR-arvo, maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus.

⁵ Lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumelääkettä ja 5 mg linagliptiinia sekä lisäksi metformiinia

⁶ Empagliflotsiini 10 mg tai empagliflotsiini 25 mg -ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 10 mg tai 25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia sekä lisäksi metformiinia

*p-arvo <0,0001

Ennalta määrättyssä alaryhmässä, jossa potilaiden lähtötilanteen HbA1c-arvo oli suurempi tai yhtä suuri kuin 8,5 %, HbA1c-arvon alenema oli lähtötilanteeseen nähden -1,3 % empagliflotsiini 10 mg tai empagliflotsiini 25 mg -hoidossa viikolla 24 ($p < 0,0001$) lumelääkkeeseen verrattuna.

Empagliflotsiini-hoidon 24 kuukauden tulokset yhdistettynä metformiiniin ja verrattuna glimepiridiin

Tutkimuksessa, jossa verrattiin 25 mg empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta glimepiridiin (korkeintaan 4 mg/vrk) potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön pelkkää metformiinia käytettäessä, päivittäinen empagliflotsiinihoito alensi HbA1c-arvoa enemmän kuin glimepiridi (taulukko 6). Lisäksi paastoglukoosiarvo aleni kliinisesti merkittävästi glimepiridiin verrattuna. Päivittäin käytetty empagliflotsiini alensi glimepiridiin verrattuna tilastollisesti merkitsevästi painoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta ja pienensi tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joilla oli hypoglykeemisiä tapahtumia (2,5 % empagliflotsiinihoitoa ja 24,2 % glimepiridihoitoa saaneista, $p < 0,0001$).

Taulukko 6: Tehon tulokset viikolla 104 aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia yhdistettynä metformiiniin verrattiin glimepiridiin^a

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

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

^b Enintään 4 mg glimepiridiä

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ LOCF, verenpainetta alentavan varalääkkeen jälkeiset arvot on poistettu

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

** p -arvo $< 0,0001$

Empagliflotsiini yhdistettynä insuliinihoitoon

Empagliflotsiini yhdistettynä päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin

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

Viikolla 18 empagliflotsiini paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 7).

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

Taulukko 7: Tehon tulokset viikoilla 18 ja 52 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin metformiinihoidon kanssa

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

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

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

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

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

* p-arvo ≤ 0,0005

** p-arvo < 0,005

Empagliflotsiini yhdistettynä perusinsuliiniin

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

Viikolla 18 empagliflotsiini paransi HbA1c-arvoa tilastollisesti merkitsevästi. Suurempi osa empagliflotsiinia saaneista potilaista, joilla HbA1c-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 7,0 %, saavutti HbA1c-tavoitearvon < 7 % verrattuna lumelääkkeeseen (taulukko 8).

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

Taulukko 8: Tehon tulokset viikoilla 18 ja 78 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin perusinsuliiniin metformiinin kanssa ^a

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

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

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo ≤ 0,025

Empagliflotsiini ja linagliptiini yhdistettynä metformiiniin

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

Empagliflotsiini kahdesti vuorokaudessa vs. kerran vuorokaudessa yhdistettynä metformiiniin

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

ja -0,11 % (95 % lv -0,26; 0,03) empagliflotsiini 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa vs. 25 mg kerran vuorokaudessa.

Sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvät tulokset

Lumekontrolloitu EMPA-REG OUTCOME -kaksoissokkotutkimus vertasi yhdistetyssä analyysissä 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannoksia lumelääkkeeseen; lisättynä tavanomaisen hoidon rinnalle tyypin 2 diabetespotilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairaus. Kaikkiaan 7 020 potilasta sai hoitoa (empagliflotsiini 10 mg: 2 345, empagliflotsiini 25 mg: 2 342, lumelääke: 2 333), ja seurantajakson mediaanipituus oli 3,1 vuotta. Keski-ikä oli 63 vuotta, keskimääräinen HbA1c-arvo oli 8,1 % ja 71,5 % potilaista oli miehiä. Lähtötilanteessa 74 % potilaista sai metformiini-, 48 % insuliini- ja 43 % sulfonyyliureahoitoa. Noin puolella potilaista (52,2 %) eGFR oli 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 %:lla 45–60 ml/min/1,73 m² ja 7,7 %:lla 30–45 ml/min/1,73 m².

Viikolla 12 korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA1c-arvossa lähtötilanteeseen nähden oli lumeryhmässä 0,11 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,65 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,71 % (0,02). Ensimmäisten 12 viikon jälkeen glukoositasapainoa optimoitiin tutkimushoidosta riippumatta. Siksi vaikutus oli viikolla 94 heikentynyt; korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA1c-arvossa oli lumeryhmässä 0,08 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,50 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,55 % (0,02).

Empagliflotsiini oli parempi ehkäisemään ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa eli sydän- ja verisuonikuolemia, ei-kuolemaan johtaneita sydäninfarkteja tai ei-kuolemaan johtaneita aivoinfarkteja lumehoitoon verrattuna. Hoidon vaikutus johtui pääasiassa sydän- ja verisuonikuolemien merkitsevästä vähenemisestä. Ei-kuolemaan johtaneissa sydäninfarkteissa tai ei-kuolemaan johtaneissa aivoinfarkteissa ei ollut merkitsevää muutosta. Sydän- ja verisuonikuolemat vähenivät empagliflotsiini 10 mg- ja 25 mg -hoidossa yhtä paljon (kuva 1), ja se näkyi myös kokonaisuloonjäännin paranemisena (taulukko 9). EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan eli sydän- ja verisuonikuolemiin, ei-kuolemaan johtaneisiin sydäninfarkteihin tai ei-kuolemaan johtaneisiin aivoinfarkteihin oli yleisesti riippumaton glukoositasapainosta tai munuaistoiminnasta (eGFR). Empagliflotsiinin vaikutus oli yleisesti yhtäläinen eri eGFR-luokissa aina eGFR-tasoon 30 ml/min/1,73 m² saakka.

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa DPP-4:n estäjien käyttäjät ja mustat potilaat olivat rajallisesti edustettuina. Tehoa sydän- ja verisuonikuolemien ehkäisemisessä ei ole vakuuttavasti osoitettu tällaisilla potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti empagliflotsiinia.

Taulukko 9: Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan, sen osatekijöihin ja kuolleisuuteen^a

	Lumelääke	Empagliflotsiini^b
N	2 333	4 687
Ensimmäiseen sydän- ja verisuonikuolemaan, ei-kuolemaan johtaneeseen sydäninfarktiin tai ei-kuolemaan johtaneeseen aivoinfarktiin kulunut aika N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskisuhde vs. lume (95,02 % lv)*		0,86 (0,74; 0,99)
Superioriteetin p-arvo		0,0382
Sydän- ja verisuonikuolemat N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,62 (0,49; 0,77)
p-arvo		<0,0001
Ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,87 (0,70; 1,09)
p-arvo		0,2189
Ei-kuolemaan johtanut aivoinfarkti N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		1,24 (0,92; 1,67)
p-arvo		0,1638
Kokonaiskuolleisuus N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,68 (0,57; 0,82)
p-arvo		<0,0001
Muu kuin sydän- ja verisuonikuolleisuus N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,84 (0,60; 1,16)

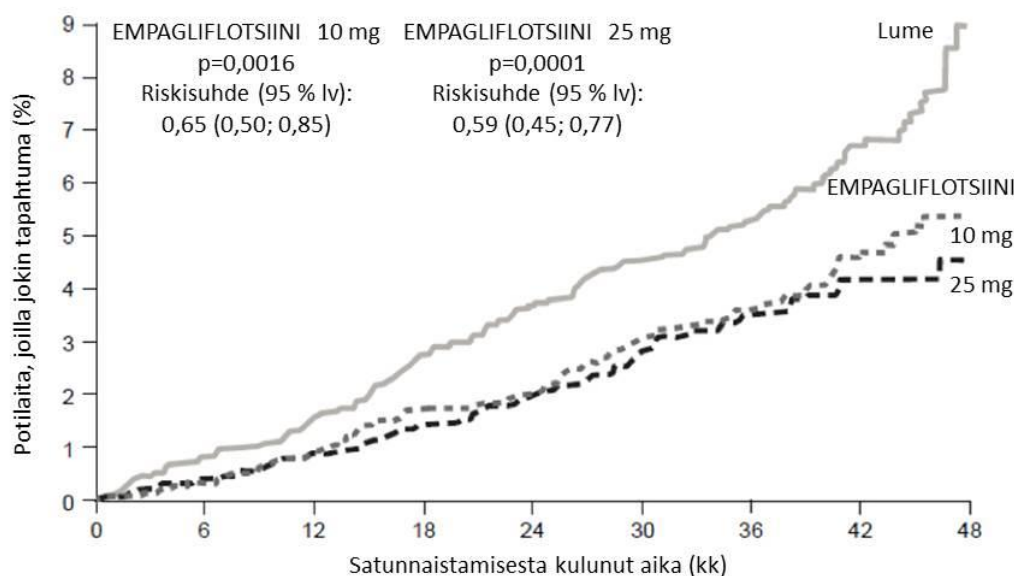
^a Hoidetut potilaat eli potilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkittavaa lääkettä

^b 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannosten yhdistetty analyysi

* Koska tutkimustulokset otettiin mukaan välianalyysiin, sovellettiin kaksipuolista 95,02 %:n luottamusväliä, joka vastaa merkitsevyyttä kuvaavaa p-arvoa < 0,0498.

Kuva 1. Sydän- ja verisuonikuolemaan kulunut aika EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa

Yksilölliset empagliflotsiiniannokset vs. lume



Potilasmäärä									
EMPAGLIFLOTSIINI 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOTSIINI 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Lume	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiini vähensi sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojen riskiä lumelääkkeeseen verrattuna (empagliflotsiini 2,7 %; lumelääke 4,1 %; riskisuhde 0,65; 95 %:n luottamusväli 0,50; 0,85).

Nefropatia

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa ensimmäiseen nefropatiatapahtumaan kuluneen ajan riskisuhde oli 0,61 (95 %:n luottamusväli 0,53; 0,70) empagliflotsiinille (12,7 %) lumelääkkeeseen verrattuna (18,8 %).

Lisäksi empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa makroalbuminuria, esiintyi enemmän (riskisuhde 1,82; 95 %:n luottamusväli 1,40; 2,37) pitkäkestoista normo- tai mikroalbuminuriaa (49,7 %) lumelääkkeeseen verrattuna (28,8 %).

Glukoosipitoisuus 2 tuntia aterian jälkeen

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

Potilaat, joilla lähtötilanteen HbA1c-arvo ≥ 9 %

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

Paino

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

Verenpaine

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta sairastavia potilaita, joilla oli kohonnut verenpaine ja käytössään eri diabeteslääkkeitä ja korkeintaan kaksi verenpainetta alentavaa lääkitystä. Empagliflotsiinihoito kerran vuorokaudessa paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa sekä 24 tunnin keskimääräistä systolista ja diastolista verenpainetta ambulatorisessa verenpaineseurannassa (taulukko 10). Empagliflotsiinihoito alensi istuma-asennossa mitattua systolista ja diastolista verenpainetta.

Taulukko 10: Tehon tulokset viikolla 12 lumekontrolloidussa empagliflotsiinitutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta ja hallitsematonta verenpainetta sairastavia potilaita^a

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

^a Koko analyysijoukko

¹ LOCF, diabetestasapainon korjaamiseen käytetyn varalääkkeen jälkeiset arvot on poistettu

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

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

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

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

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,001

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

Metformiini

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

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

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Synjardy-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä syntymästä alle 10 vuoden ikään (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Kerran vuorokaudessa otettavan empagliflotsiinin (10 mg ja mahdollinen annoksen suurennus 25 mg:aan) ja linagliptiinin (5 mg) kliinistä tehoa ja turvallisuutta on tutkittu 10–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli tyypin 2 diabetes, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (DINAMO) 26 viikon ajan ja turvallisuusjatkovaiheessa enintään 52 viikon ajan. Taustahoidot ruokavalion ja liikunnan lisänä sisälsivät metformiinia (51 %), metformiinin ja insuliinin yhdistelmää (40,1 %), insuliinia (3,2 %) tai ei mitään (5,7 %).

HbA1c-arvon mukautettu keskimääräinen muutos viikolla 26 empagliflotsiinin ($N = 52$) ja lumelääkkeen ($N = 53$) välillä oli $-0,84$ %, ja se katsottiin kliinisesti merkittäväksi ja tilastollisesti merkitseväksi (95 % lv $-1,50$; $-0,19$; $p = 0,0116$). Lisäksi empagliflotsiinihoidolla saavutettiin lumelääkkeeseen verrattuna kliinisesti merkittävä plasman paastoglukoosin mukautettu keskimääräinen muutos, $-35,2$ mg/dl (95 % lv $-58,6$; $-11,7$) [$-1,95$ mmol/l ($-3,25$; $-0,65$)]. Arvot olivat $-0,76$ % (95 %:n luottamusväli: $-1,45$ %; $-0,08$ %) HbA1c:n osalta ja $-38,28$ mg/dl (95 %:n luottamusväli: $-60,47$ – $-16,10$) paastoglukoosin osalta metformiinia saaneessa alaryhmässä ($N = 48$ empagliflotsiini, $N = 47$ lumelääke).

5.2 Farmakokinetiikka

Synjardy

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

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

Synjardy-valmisteen kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisistä ominaisuuksista kerrotaan alla.

Empagliflotsiini

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Painoindeksi

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

Sukupuoli

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

Etninen tausta

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisessa vaiheen 1 tutkimuksessa tutkittiin empagliflotsiinin (5 mg, 10 mg ja 25 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ≥ 10 - < 18 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet vastasivat aikuispotilaiden vasteita.

Pediatrisessa vaiheen 3 tutkimuksessa tutkittiin empagliflotsiinin 10 mg:n annoksen sekä mahdollisen 25 mg:aan suurennettun annoksen farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa (HbA1c-arvon muutosta lähtötilanteesta) 10–17 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaittu altistus-vastesuhde oli yleisesti ottaen verrattavissa aikuisten, lasten ja nuorten kesken. Empagliflotsiinin oraalinen annostelu tuotti altistuksen, joka oli aikuispotilailla havaitulla alueella. Havaitut geometriset keskimääräiset pohjapitoisuudet ja geometriset keskimääräiset pitoisuudet 1,5 tuntia lääkkeen annon jälkeen vakaassa tilassa olivat 26,6 nmol/l ja 308 nmol/l empagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella ja 67,0 nmol/l ja 525 nmol/l empagliflotsiinin 25 mg:n vuorokausiannoksella.

Metformiini

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisellä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Empagliflotsiini ja metformiini

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

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

Empagliflotsiini

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

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

Empagliflotsiini ei ole genotoksinen.

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

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

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

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

Metformiini

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Tabletin ydin

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

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

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

Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Kopovidoni (nimellinen K-arvo 28)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksittäispakatut PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaukset.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Synjardy 5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

Synjardy 5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

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

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040

EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27 toukokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. huhtikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Ranska

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/850 mg tabletit
empagliflotsiini/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 120 (2 pakkausta, joissa 60 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 180 (2 pakkausta, joissa 90 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 200 (2 pakkausta, joissa 100 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 5 mg/850 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Synjardy 5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Synjardy 5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletit
empagliflotsiini/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Synjardy 5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 120 (2 pakkausta, joissa 60 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus: 180 (2 pakkausta, joissa 90 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus: 200 (2 pakkausta, joissa 100 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 5 mg/1000 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Synjardy 5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg empagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 120 (2 pakkausta, joissa 60 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus: 180 (2 pakkausta, joissa 90 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus: 200 (2 pakkausta, joissa 100 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 12,5 mg/850 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (perforoitu)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 120 (2 pakkausta, joissa 60 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 180 (2 pakkausta, joissa 90 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 200 (2 pakkausta, joissa 100 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSET - VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ - 12,5 mg/1000 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Synjardy on ja mihin sitä käytetään

Mitä Synjardy on

Synjardy sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, empagliflotsiinia ja metformiinia. Molemmat kuuluvat oraalisten diabeteslääkkeiden ryhmään. Ne ovat suun kautta otettavia lääkkeitä, joita käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Mikä tyypin 2 diabetes on?

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

Miten Synjardy vaikuttaa

Empagliflotsiini kuuluu natriumin-glukoosinkuljettajaproteiini 2 (SGLT2):n estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä SGLT2-proteiinin toimintaa munuaisissasi. Tämän seurauksena verensokeria (glukoosia) poistuu virtsan mukana. Metformiini laskee verensokeriarvoa toisella tavalla, pääasiassa estämällä glukoosin tuotantoa maksassa.

Näin Synjardy vähentää veressä olevan sokerin määrää. Tätä lääkettä voidaan käyttää myös sydänsairauden ehkäisyyn.

Mihin Synjardy-valmistetta käytetään

- Synjardy-valmistetta käytetään ruokavalion ja liikunnan lisänä tyypin 2 diabeteksen hoitoon aikuispotilailla ja vähintään 10-vuotiailla lapsilla, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan käyttämällä pelkkää metformiinia tai metformiinia ja muita diabeteslääkkeitä yhdessä.

- Synjardy-valmiste voidaan myös yhdistää muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa. Nämä voivat olla suun kautta otettavia lääkkeitä tai pistoksena annettavia lääkkeitä, kuten insuliinia.
- Lisäksi Synjardy-valmistetta voidaan käyttää sen sijaan, että empagliflotsiinia ja metformiinia otettaisiin erillisinä tabletteina. Yliannostuksen välttämiseksi erillisten empagliflotsiini- ja metformiinitablettien ottamista ei pidä jatkaa, jos käytät tätä lääkettä.

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

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

Älä ota Synjardy-valmistetta

- jos olet allerginen empagliflotsiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (hyvin korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on ollut diabeettinen prekooma.
- jos sinulla on vakava munuaissairaus. Lääkäri saattaa pienentää vuorokausiannostasi tai kehottaa sinua ottamaan jotakin toista lääkettä (ks. myös kohta 3, ”Miten Synjardy-valmistetta otetaan”).
- jos sinulla on vaikea infektio, esimerkiksi infektio, joka vaikuttaa keuhkoihin, keuhkoputkiin tai munuaisiin. Vaikeat infektiot voivat johtaa munuaisongelmiin ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos olet menettänyt paljon vettä elimistöstäsi (dehydraatio), esim. pitkäaikaisen tai vaikean ripulin vuoksi tai jos olet oksentanut monta kertaa peräkkäin. Kuivuminen voi johtaa munuaisongelmiin ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos sinua on hoidettu akuutin sydämen vajaatoiminnan takia tai sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus, sinulla on vaikeita verenkiertohäiriöitä (kuten sokki) tai hengitysvaikeuksia. Tämä voi johtaa hapen niukkuuteen kudoksessa ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos sinulla on maksavaivoja.
- jos juot runsaasti alkoholia, joko joka päivä tai vain toisinaan (ks. kohta Synjardy alkoholin kanssa).

Varoitukset ja varotoimet

Maitohappoasidoosin riski

Synjardy voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana hättävänä vaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurettavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Synjardy-valmisteen käyttö on tauotettava joskin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Synjardy-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

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

- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, vatsakipua, voimakasta janoa, nopeaa ja syvää hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuvaa hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutoksia virtsan tai hien hajussa, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja lopeta tämän lääkevalmisteen käyttö, kunnes lääkäri toisin määrää. Nämä oireet saattavat olla merkki diabeettisesta ketoasidoosista. Se on harvinainen, mutta vakava ja joskus jopa hengenvaarallinen sairaus, joka voi ilmaantua diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketoainepitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin riskiä saattavat suurentaa pitkittynyt paasto, liiallinen alkoholinkäyttö, kuivuminen, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden takia suurentunut insuliinin tarve.
 - jos sinulla on tyypin 1 diabetes – tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia. Älä ota Synjardy-valmistetta, jos sinulla on tyypin 1 diabetes.
 - elimistösi on vaarassa kuivua, esimerkiksi:
 - jos voit pahoin, sinulla on ripulia tai kuumetta, tai jos et pysty syömään tai juomaan.
 - jos otat virtsan erityistä lisääviä lääkkeitä (diureetteja) tai verenpainetta alentavia lääkkeitä.
 - jos olet 75-vuotias tai vanhempi.
- Mahdolliset merkit on lueteltu kohdassa 4 ”Elimistön kuivuminen”. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Synjardy-valmisteen käytön kunnes olet parantunut, jotta elimistösi ei menettäisi liikaa nestettä. Kysy lääkäriltä neuvoja elimistön kuivumisen välttämiseen.
- jos sinulla on vakava munuais- tai virtsatieinfektio, johon liittyy kuume. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Synjardy-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut.
 - jos sinulle täytyy tehdä tutkimus, jossa käytetään jodivarjoaineita (esim. röntgen- tai magneettitutkimus). Katso lisätiedot kohdasta ”Muut lääkevalmisteet ja Synjardy”.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta sukuelimissä tai sukuelinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier’n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier’n gangreeni on hoidettava heti.

Leikkaus

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Synjardy-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Synjardy-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Munuaistoiminta

Synjardy-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Jalkojen hoito

Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää, että tarkastat jalkasi säännöllisesti ja noudatat niitä jalkojen hoitamista koskevia neuvoja, joita olet terveydenhuollon ammattilaiselta saanut.

Virtsan glukoosipitoisuus

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

Lapset ja nuoret

Synjardy-valmistetta voidaan käyttää vähintään 10-vuotiaille lapsille tyyppin 2 diabeteksen hoitoon. Koska tietoa on vain vähän, varovaisuus on suositeltavaa, jos valmistetta käytetään 10–12-vuotiaille lapsille.

Alle 10-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Synjardy

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Synjardy-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Synjardy-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Synjardy-lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet (diureetit), sillä Synjardy saattaa lisätä nesteen liiallisen poistumisen riskiä. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Synjardy-valmisteen käytön. Mahdolliset liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdassa 4.
- muut verensokeria alentavat lääkkeet, kuten insuliini tai sulfonyyliurea. Lääkäri saattaa pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).
- lääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa metformiinin pitoisuuteen veressä, etenkin, silloin jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta (kuten verapamiili, rifampisiini, simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli, kritsotinibi, olaparibi)
- keuhkoputkia laajentavat lääkkeet (beeta-2-agonistit), joita käytetään astman hoidossa.
- kortikosteroidit (suun kautta, injektiona tai inhalaationa), joita käytetään astman ja reuman kaltaisten sairauksien aiheuttaman tulehdustilan hoitoon.
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat)
- lääkkeet, jotka sisältävät alkoholia (ks. kohta ”Synjardy alkoholin kanssa”).
- jodia sisältävät varjoaineet (röntgentutkimusten yhteydessä käytettäviä lääkkeitä, ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).
- jos käytät litiumia, sillä Synjardy voi pienentää litiumin määrää veressä.

Synjardy alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Synjardy-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Raskaus ja imetys

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

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Synjardy-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

3. Miten Synjardy-valmistetta otetaan

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

Kuinka paljon lääkettä otetaan

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

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

Tämän lääkkeen ottaminen

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

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

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

Jos otat enemmän Synjardy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Synjardy-valmistetta kuin sinun olisi pitänyt, sinulle saattaa kehittyä maitohappoasidoosi. Maitohappoasidoosin oireet ovat epäspesifisiä, kuten voimakasta huonoa oloa tai pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, johon liittyy lihaskramppeja, yleistä huonovointisuutta, johon liittyy voimakasta väsymystä ja hengitysvaikeuksia. Muita oireita ovat ruumiinlämmön ja sydämen sykkeen lasku. **Jos sinulla ilmenee näitä oireita, saatat tarvita välitöntä sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta tämän lääkkeen ottaminen välittömästi ja ota yhteys lääkäriin tai suoraan lähimpään sairaalaan (ks. kohta 2). Ota lääkepakkaus mukaan.**

Jos unohdat ottaa Synjardy-valmistetta

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

Jos lopetat Synjardy-valmisteen käytön

Älä lopeta Synjardy-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa, paitsi tilanteessa, jossa epäilet saaneesi diabeettisen ketoasidoosin tai maitohappoasidoosin tai jos sinulla on jokin tila, johon liittyy nestehukkaa (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet). Verensokeriarvosi voi nousta, kun lopetat Synjardy-valmisteen käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Vaikea allerginen reaktio, jonka esiintyvyys on melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Vaikean allergisen reaktion mahdollisia merkkejä voivat olla:

- hengitys- tai nielemisvaikeuksiin johtava kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoaminen.

Maitohappoasidoosi, hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta).

Synjardy voi aiheuttaa hyvin harvinaisen mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta 2). Jos sinulle käy näin, **lopetta Synjardy-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

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

Nämä ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. kohta 2):

- virtsan tai veren ketoainepitoisuuden kohoaminen
- nopea painonlasku
- pahanolon tunne tai pahoinvointi
- vatsakipu
- voimakas jano
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

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

Käänny lääkärin puoleen mahdollisimman pian, jos huomaat seuraavia haittavaikutuksia:

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

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

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

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

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

Virtsatieinfektion oireita ovat:

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

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

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

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

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

Muita haittavaikutuksia Synjardy-valmistetta käytettäessä:

Hyvin yleinen

- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli tai vatsakipu
- heikentynyt ruokahalu

Yleinen

- sukuelinten hiivainfektio
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- kutina
- ihottuma tai punoittava iho, joka voi olla kutiseva ja siinä voi olla koholla olevia näppyjä, ihosta voi tihkua nestettä tai siinä voi olla rakkuloita
- makuaistin muutokset
- jano
- verikokeissa saattaa näkyä veren rasvapitoisuuksien (kolesterolin) kohoamista
- ummetus
- alentunut tai matala veren B12-vitamiiniarvo (oireita voivat olla äärimmäinen väsymys (uupumus), kielen arkuus ja punoitus (kielitulehdus), pistely ja puutuminen (parestesia) tai ihon kalpeus tai keltaisuus). Lääkäri saattaa määrätä sinulle joitakin testejä oireiden aiheuttajan selvittämiseksi, koska jotkin näistä oireista saattavat johtua myös diabeteksestä tai muista siihen liittymättömistä terveysongelmista.

Melko harvinainen

- nokkosihottuma
- ponnistaminen tai kipu virtsarakon tyhjentyessä
- verikokeissa saattaa näkyä munuaisten toiminnan heikkenemistä (kreatiniini tai urea)
- verikokeissa saattaa näkyä veren punasolumäärän (hematokriitin) kohoamista

Harvinainen

- välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni, vakava sukuelinten tai sukuelinten ja peräaukon välisen alueen pehmytkudosinfektio

Hyvin harvinainen

- poikkeavuudet maksan toimintaa kuvaavissa arvoissa, maksatulehdus (hepatiitti)
- ihon punoitus (eryteema)

- munuaistulehdus (tubulointerstitiaalinen nefriitti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Synjardy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Synjardy sisältää

Vaikuttavat aineet ovat empagliflotsiini ja metformiini.

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

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

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

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

Muut aineet ovat:

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Patheon France
40 boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Ranska

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

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