

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Synjardy 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

Synjardy 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 1.000 mg metformínhýdróklóríð.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 1.000 mg metformínhýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Sporöskjulaga, fölgular, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með „S5“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreipt á annarri hliðinni og „850“ á hinni (lengd töflu: 19,2 mm, breidd töflu: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Sporöskjulaga, brúngular, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með „S5“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreipt á annarri hliðinni og „1000“ á hinni (lengd töflu: 21,1 mm, breidd töflu: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Sporöskjulaga, fölbleikar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með „S12“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreipt á annarri hliðinni og „850“ á hinni (lengd töflu: 19,2 mm, breidd töflu: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Sporöskjulaga, dökkar, purpurabrúnar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með „S12“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreiptu á annarri hliðinni og „1000“ á hinni (lengd töflu: 21,1 mm, breidd töflu: 9,7 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Synjardy er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 til viðbótar við sérhæft mataræði og hreyfingu:

- hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun við mesta skammt sem þolist af metformíni einu og sér
- ásamt öðrum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla sykursýki, hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformíni og þessum lyfjum
- hjá sjúklingum sem fá nú þegar meðferð með samsetningu empagliflozins og metformíns í mismunandi töflum.

Upplýsingar um niðurstöður rannsókna með tilliti til samsetninga, áhrifa á blóðsykurstjórnun og hjarta- og æðatilvik og rannsóknarþýðin, eru í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 90 ml/mín.)

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring. Aðlaga skal skammtinn í samræmi við núverandi meðferðaráætlun sjúklingsins, áhrif og þol gagnvart ráðlögðum sólarhringsskammti, 10 mg eða 25 mg af empagliflozini, án þess þó að fara umfram ráðlagðan sólarhringsskammt af metformíni.

Hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformíni (annaðhvort einu og sér eða ásamt öðrum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla sykursýki)

Hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformíni, einu og sér eða ásamt lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla sykursýki, ætti ráðlagður upphafsskammtur af Synjardy að innihalda 5 mg af empagliflozini tvisvar á sólarhring (10 mg sólarhringsskammtur) og skammt af metformíni sem er álíka þeim sem þegar er tekinn. Ef þörf er á betri blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum sem þola 10 mg sólarhringsskammt af empagliflozini má auka skammtinn í 25 mg sólarhringsskammt af empagliflozini.

Þegar Synjardy er notað ásamt súlfónýlúrealyfi og/eða insúlíni gæti þurft að gefa minni skammt af súlfónýlúrealyfi og/eða insúlíni til að minnka hættuna á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Fyrir sjúklinga sem skipta úr því að taka töflur hvort í sínu lagi með empagliflozini og metformíni

Sjúklingar sem skipta úr því að taka töflur hvort í sínu lagi með empagliflozini (10 mg eða 25 mg sólarhringsskammtur) og metformíni yfir í Synjardy ættu að fá sama sólarhringsskammt af empagliflozini og metformíni og áður eða næsta viðeigandi meðferðarskammt af metformíni.

Fyrir mismunandi skammta af metformíni er Synjardy fánlegt með 5 mg af empagliflozini auk 850 mg af metformínhýdróklóríði, 5 mg af empagliflozini auk 1.000 mg af metformínhýdróklóríði, 12,5 mg af empagliflozini auk 850 mg af metformínhýdróklóríði og 12,5 mg af empagliflozini auk 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftár, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Ef enginn hentugur styrkleiki Synjardy er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Tafla 1: Skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	Empagliflozin
60-89	Hámarks sólarhringsskammtur er 3000 mg Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Hámarks sólarhringsskammtur er 25 mg.
45-59	Hámarks sólarhringsskammtur er 2000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Ekki skal hefja meðferð með empagliflozini. Skammtinn skal aðlaga að eða viðhalda 10 mg hámarks sólarhringsskammti.
30-44	Hámarks sólarhringsskammtur er 1000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Ekki er mælt með empagliflozini.
<30	Ekki má nota metformín	Ekki er mælt með empagliflozini.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota þetta lyf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Vegna verkunarháttar empagliflozins leiðir skert nýrnastarfsemi til minni blóðsykurstjórnandi verkunar. Þar sem metformín skilst út um nýru og líklegra er að aldraðir sjúklingar hafi skerta nýrnastarfsemi skal gæta varúðar við notkun Synjardy hjá öldruðum sjúklingum. Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi til að fyrirbyggja metformíntengda mjólkursýrublóðsýringu, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.3 og 4.4). Taka skal tillit til aukinnar hættu á blóðrúmmálsskerðingu hjá sjúklingum sem eru 75 ára og eldri (sjá kafla 4.4 og 4.8). Vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum sem eru 85 ára og eldri er ekki ráðlagt að hefja meðferð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Synjardy hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Synjardy skal tekið inn með máltíð tvisvar á sólarhring til að draga úr aukaverkunum frá maga og þörmum tengdum metformíni. Allir sjúklingar skulu halda áfram með sama mataræði með viðunandi dreifingu á neyslu kolvetna yfir daginn. Of þungir sjúklingar ættu að halda sama mataræði með takmarkaðri neyslu hitaeyninga.

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Hins vegar má ekki taka inn tvo skammta í einu. Í því tilfelli skal sleppa skammtinum sem gleymdist.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki).
- Fordá (pre-coma) af völdum sykursýki.

- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.).
- Alvarlegt ástand þar sem möguleiki er á að nýrnastarfsemi breytist, svo sem: vessapurð, alvarleg sýking, lost.
- Sjúkdómar sem geta valdið súrefnisskort í vefjum (sérstaklega bráðir sjúkdómar eða versnun langvinnis sjúkdóms), svo sem: ómeðhöndluð hjartabilun, öndunarfarabilun, nýlegt hjartadrep, lost.
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Synjardy á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu þar á meðal lífshættuleg tilvik hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með SGLT2-hemlum þ.á m. empagliflozini. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkenni ódæmigerð með aðeins miðlungs hækkun á blóðsykursgildum, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af empagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa verður í huga hættuna á ketónblóðsýringu ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lystrarleysi, kviðverkur, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja. Prófa skal tafarlaust fyrir ketónblóðsýringu ef þessi einkenni koma fram, óháð blóðsykursgildum.

Hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu ætti tafarlaust að hætta meðferð með empagliflozini.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru lagðir inn á sjúkrahús vegna meiri háttar skurðaðgerða eða alvarlega og bráðra veikinda. Í báðum tilfellum má hefja meðferð með empagliflozini á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð er hafin með empagliflozini skal íhuga þætti í sjúkrasögu sjúklingsins sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Þeir sem gætu verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar matarneyslu og mikillar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og sjúklingar með aukna þörf á insúlíni vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar á áfengi. Gæta skal varúðar við notkun SGLT2-hemla hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu á meðan þeir undirgengust meðferð með SGLT2-hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun empagliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota empagliflozin til meðhöndla sjúklinga með sykursýki af tegund 1. Takmörkuð gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að ketónblóðsýring sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 eru meðhöndlaðir með SGLT2-hemlum.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarferasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformíni og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarástarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskortri í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti, þröttleysi og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformín og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs ($< 7,35$), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið anjóna-bil og hlutfall laktats/pýruvats.

Lyfjagjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.5.

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Synjardy er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.3.

Hjartastarfsemi

Sjúklingar með hjartabilun eru í meiri hættu á súrefnisskortri og skertri nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun í jafnvægi má nota Synjardy ásamt reglulegu eftirliti með starfsemi hjarta og nýrna. Sjúklingar með bráða og óstöðuga hjartabilun mega ekki nota Synjardy því það inniheldur metformín (sjá kafla 4.3).

Lifrarskaði

Í klínískum rannsóknum á empagliflozini hefur verið tilkynnt um tilvik lifrarskaða. Hins vegar hafa orsakatengsl milli empagliflozins og lifrarskaða ekki verið staðfest.

Skurðaðgerð

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á metformínmeðferð. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Hætta á blóðrúmmálsskerðingu

Lítills háttar lækkun á blóðþrýstingi getur komið fram vegna verkunarháttar SGLT2-hemla sem er þvagaugning vegna osmósu í kjölfar sykurmigu (sjá kafla 5.1). Því ber að gæta varúðar hjá sjúklingum sem gætu verið í hættu ef til blóðþrýstingsfalls kæmi vegna empagliflozins, svo sem sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum á blóðþrýstingslækkandi meðferð með sögu um lágþrýsting eða sjúklingum sem eru 75 ára eða eldri.

Þegar um sjúkdóma er að ræða sem geta leitt til vökvataps (t.d. sjúkdóma í meltingarvegi) er ráðlagt að hafa náð eftirlit með vökvamagni (t.d. með líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingum og rannsóknum, þ.m.t. á blóðkornaskilum) og blóðsaltajafnvægi hjá sjúklingum sem fá Synjardy. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með Synjardy þar til vökvatap hefur verið bætt upp.

Þvagfærasýkingar

Samkvæmt samantektargreiningu á tvíblindum 18 til 24 vikna löngum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var heildartíðni aukaverkanatilkynninga um þvagfærasýkingu hærrí hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini með metformín sem grunnmeðferð miðað við þá sem fengu lyfleysu eða 25 mg af empagliflozini með metformín sem grunnmeðferð (sjá kafla 4.8). Tíðni þvagfærasýkinga með fylgikvillum (þ.m.t. alvarlegra þvagfærasýkinga, nýrnaskjóðubólgu eða þvagraftarsótt) var svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini og þeim sem fengu lyfleysu. Engu að síður skal íhuga að gera tímabundið hlé á meðferð hjá sjúklingum með þvagfærasýkingu ásamt fylgikvillum.

Aflimun neðri útlíma

Í yfirstandandi klínískum langtímarannsóknum með öðrum SGLT2-hemli hefur sést aukin tíðni á aflimun neðri útlíma (oftast táar). Ekki er vitað hvort þessi verkun er tengd öllum lyfjaflokknum. Eins og við á um alla sjúklinga með sykursýki er mikilvægt að upplýsa sjúklinga um reglulega fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Hækkun blóðkornaskil

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með empagliflozini (sjá kafla 4.8).

Aldraðir

Áhrif empagliflozins á útskilnað glúkósa með þvagi tengjast þvagaukningu vegna osmósu, sem getur haft áhrif á vökvafjafnvægi. Sjúklingar sem eru 75 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á blóðrúmmálsskerðingu. Því skal hafa sérstakt eftirlit með vökvainntekt þeirra ef um er að ræða samhliðagjöf með lyfi sem getur valdið blóðrúmmálsskerðingu (t.d. þvagræsilyfi, ACE-hemlum). Reynsla af meðferð sjúklinga 85 ára og eldri er takmörkuð. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokkum I-II er takmörkuð og engin reynsla úr klínískum rannsóknum liggur fyrir um empagliflozin í NYHA-flokkum III-IV. Í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni voru 10,1% sjúklinganna með hjartabilun við grunnaðstæður. Fækkun dauðsfalla af völdum hjarta-og æðasjúkdóma hjá þessum sjúklingum var í samræmi við heildarþýði rannsóknarinnar.

Þvagrannsóknir

Vegna verkunarháttar lyfsins mun glúkósi mælast í þvagi sjúklinga sem nota Synjardy.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf margra skammta af empagliflozini og metformíni hefur ekki merkjanleg áhrif á lyfjahvörf empagliflozins eða metformíns hjá heilbrigðum einstaklingum.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum Synjardy. Eftirfarandi upplýsingar byggja á þeim upplýsingum sem liggja fyrir um hvort virkt innihaldsefni.

Empagliflozin

Milliverkanir lyfhrifa

Þvagræsilyf

Þar sem Synjardy inniheldur empagliflozin getur það aukið þvagræsandi áhrif tíasíðs og hávirknipþvagræsilyfja og aukið hættu á vessapurrið og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

Insúlín og seytingarörvar insúlíns, svo sem súlfónýlúrealyf, geta aukið hættu á blóðsykursfalli. Þess vegna gæti þurft að minnka skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættuna á blóðsykursfalli við notkun ásamt empagliflozini (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Milliverkanir á lyfjahvörf

Áhrif annarra lyfja á empagliflozin

Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum benda til þess að aðalumbrotsleið empagliflozins í mönnum sé glúkúröntenging fyrir tilstilli úridín 5'-dífosfóglúkúrónýltransferasa UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er hvarfefni upptökuflutningspróteinanna OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 í mönnum, en ekki OAT1 og OCT2. Empagliflozin er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

Gjöf empagliflozins samhliða próbenesíði, sem er hemill UGT-ensíma og OAT3, olli 26 % aukningu á hámarksþéttni empagliflozins í plasma (C_{max}) og 53 % aukningu á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Áhrif UGT-virkjunar á empagliflozin hafa ekki verið rannsökuð. Forðast skal gjöf samhliða örvum UGT-ensíma vegna hættu á minni verkun.

Rannsókn á milliverkunum með gemfibrózíli, sem er *in vitro* hemill OAT3 og OATP1B1/1B3 flutningspróteina, leiddi í ljós að C_{max} empagliflozins jókst um 15 % og AUC um 59 % í kjölfar samhliða gjafar. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Hömlun OATP1B1/1B3 flutningspróteina með samhliða gjöf rifampisíns leiddi til 75 % aukningar á C_{max} og 35 % aukningar á AUC empagliflozins. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Útsetning fyrir empagliflozini var svipuð með og án samhliða gjafar verapamíls, hemils P-gp, sem er vísbending um að hömlun P-gp hafi ekki klínískt marktæk áhrif á empagliflozin.

Rannsóknir á milliverkunum benda til þess að lyfjahvörf empagliflozins verði ekki fyrir áhrifum af samhliða gjöf metformíns, glímepíríðs, píóglítasóns, sitagliptíns, linagliptíns, warfaríns, verapamíls, ramíríls, simvastatíns, torasemíðs og hýdróklórtíasíðs.

Áhrif empagliflozins á önnur lyf

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum veldur empagliflozin ekki hömlun, óvirkjun eða virkjun CYP450-ísóforma. Empagliflozin hamlar ekki UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eða UGT2B7. Lyfjamilliverkanir helstu CYP450- og UGT-ísóforma við empagliflozin og hvarfefni þessara ensíma sem gefin eru samhliða eru þess vegna taldar ólíklegar.

Empagliflozin hamlar ekki P-gp við notkun ráðlagðra skammta. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er talið ólíklegt að empagliflozin valdi milliverkunum við lyf sem eru hvarfefni P-gp. Gjöf digoxíns, sem er hvarfefni P-gp, samhliða empagliflozini leiddi til 6 % aukningar á AUC og 14 % aukningar á C_{max} digoxíns. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Empagliflozin hamlar ekki upptökuflutningspróteinum manna, svo sem OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, *in vitro* í klínískt viðeigandi plasmáþéttni og því eru lyfjamilliverkanir við hvarfefni þessara upptökuflutningspróteina taldar ólíklegar.

Rannsóknir á milliverkunum sem gerðar voru hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að empagliflozin hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformíns, glímepíríðs, píóglítasóns, sitagliptíns, linagliptíns, simvastatíns, warfaríns, ramíríls, digoxíns, þvagræsilyfja og getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Metformín

Ekki er mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

Lyf sem innihalda katjónir

Katjónísk efni sem skiljast út með nýrnapipluseytingu (t.d. cimetíðin) geta milliverkað við metformín með samkeppni um sameiginleg flutningskerfi í nýrnapiplum.

Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.4.

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

Sykursterar (til inntöku og staðbundinnar notkunar), beta-2 örvar og þvagræsilyf hafa blóðsykurshækkandi eiginleika. Upplýsa skal sjúklinginn og framkvæma tíðari mælingar á blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar með slíkum lyfjum. Ef þörf er á skal aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfs meðan á meðferð með lyfinu stendur og við lok hennar.

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

Insúlín og seytingarörvar insúlíns, svo sem súlfónýlúrealyf, geta aukið hættu á blóðsykursfalli. Þess vegna gæti þurft að minnka skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættuna á blóðsykursfalli við notkun ásamt metformíni (sjá kafla 4.2 og 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun þessa lyfs eða empagliflozins á meðgöngu. Dýrarannsóknir sýna að empagliflozin fer í mjög takmörkuðu magni yfir fylgju á seinni hluta meðgöngu en benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska snemma á fósturvísiskeiði. Hins vegar hafa dýrarannsóknir sýnt skaðleg áhrif á þroska eftir fæðingu. Takmarkað magn upplýsinga benda til þess að ekki séu tengsl milli notkunar á metformíni á meðgöngu hjá konum og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir með samsetningu empagliflozins og metformíns eða metformíni einu og sér hafa sýnt fram á eiturveikun á æxlun við stóra skammta af metformíni einu og sér (sjá kafla 5.3).

Ef sjúklingurinn vill verða barnshafandi eða ef þungun á sér stað er ekki ráðlagt að meðhöndla sykursýki með þessu lyfi, heldur nota insúlín til að halda glúkósa í blóði eins nálægt eðlilegum gildum og hægt er, til að minnka líkur á vansköpun fósturs í tengslum við óeðlileg gildi glúkósa í blóði.

Brjóstagjöf

Metformín skilst út í brjóstamjólk. Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif á brjóstmylkinga mæðra sem nota lyfið. Engin gögn liggja fyrir um útskilnað empagliflozin í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum sýna að empagliflozin og metformín skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota þetta lyf.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum lyfsins eða empagliflozins á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir með empagliflozini og metformíni benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Synjardy hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykursfall við akstur eða notkun véla, sérstaklega þegar Synjardy er notað ásamt súlfónýlúrealyfi og/eða insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alls fengu 12.245 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 meðferð í klínískum rannsóknum sem gerðar voru til að meta öryggi empagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformín. Þar af fengu 8.199 sjúklingar meðferð með empagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformín, annaðhvort einu og sér eða ásamt súlfónýlúrealyfi, píóglítasóni eða insúlíni.

Alls 3.456 sjúklingar tóku þátt í tvíblindum rannsóknum með lyfleysu með útsetningu í 18 til 24 vikur. Þar af fengu 1.271 meðferð með 10 mg af empagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformín og 1.259 fengu 25 mg sem viðbótarmeðferð við metformín. Algengasta tilkynnta aukaverkunin í klínísku rannsóknunum var blóðsykursfall við notkun ásamt insúlíni og/eða súlfónýlúrealyfi, þvagfærasýkingar, sýkingar í kynfærum og aukin þvaglát (sjá lýsingu á völdum aukaverkunum). Engar fleiri aukaverkanir komu í ljós í klínískum rannsóknum með empagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformín samanborið við aukaverkanir hvors lyfs fyrir sig.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt heildartíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu

Líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Hvítsveppa-sýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum ^{1,2} Þvagfærasýking ^{1,2}			
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ¹	Þorsti ²		Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^{a,b}	Mjólkursýrublóðsýring ³ Skortur á B12-vítamíni ^{3,4}
<i>Taugakerfi</i>		Truflun á bragðskyni ³			
<i>Æðar</i>			Blóðrúmmálsskerðing ^{1,2}		
<i>Meltingarfæri</i>	Einkenni frá meltingarfærum ^{3,5}				
<i>Lifur og gall</i>					Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa ³ Lifrabólga ³
<i>Húð og undirhúð</i>		Kláði (útbreiddur) ^{2,3}			Húðroði ³ Ofsakláði ³
<i>Nýru og þvagfæri</i>		Aukin þvaglát ^{1,2}	Þvagláts-tregða ²		
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>		Hækkuð lípíð í sermi ^{2,c}	Hækkað kreatínín í blóði/ minnkaður gaukulsíunarhraði ¹ Hækkuð blóðkornaskil ^{2,d}		

¹ Sjá ítarlegri upplýsingar í köflunum hér á eftir

² Staðfestar aukaverkanir einlyfjameðferðar með empagliflozini

³ Staðfestar aukaverkanir einlyfjameðferðar með metformíni

⁴ Langtíameðferð með metformíni hefur verið tengd minnkuðu frásogi B12-vítamíns, sem getur örsjaldan valdið klínískt marktækum skorti á B12-vítamíni (t.d. risakímfrumnablóðleysi (megaloblastic anaemia))

⁵ Einkenni frá meltingarvegi, svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir og lystarleysi, koma oftast fram við upphaf meðferðar og ganga yfirleitt sjálfkrafa til baka.

^a reynsla eftir markaðssetningu lyfsins

^b sjá kafla 4.4

^c Meðalhlotfallshækkun frá grunnildi fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini samanborið við lyfleysu, talið í sömu röð, var heildarkólesteról 5,0% og 5,2% samanborið við 3,7%; HDL-kólesteról

4,6% og 2,7% samanborið við -0,5%; LDL-kólesteról 9,1% og 8,7% samanborið við 7,8%; þríglýseríð 5,4% og 10,8% samanborið við 12,1%.

^d Meðalbreytingar á blóðkornaskilum frá grunnildi voru 3,6% og 4,0% fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini, talið í sömu röð, samanborið við 0% fyrir lyfleysu. Í EMPA-REG Outcome rannsókninni lækkuðu gildi blóðkornaskila aftur að grunnildi eftir 30 daga eftirfylgnitímabil eftir að meðferð var hætt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls fór eftir grunnmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig og var svipuð með empagliflozini og lyfleysu sem viðbótarmeðferð við metformín, sem viðbótarmeðferð við linagliptín og metformín, með samsetningu empagliflozins og metformíns hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður samanborið við þá sem fengu meðferð með empagliflozini og metformíni sem einstaka lyfjabætti og sem viðbót við hefðbundna meðferð. Aukin tíðni kom fram við gjöf empagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformín og súlfónýlúrealyf (10 mg af empagliflozini: 16,1 %, 25 mg af empagliflozini: 11,5 % og lyfleysa: 8,4 %) eða sem viðbótarmeðferð við metformín og insúlín (10 mg af empagliflozini: 31,3 %, 25 mg af empagliflozini: 36,2 % og lyfleysa: 34,7 %).

Alvarlegt blóðsykursfall (atvik sem þörfnuðust aðstoðar)

Heildartíðni sjúklinga sem fengu alvarlegt blóðsykursfall var lág (< 1 %) og var svipuð fyrir empagliflozin og lyfleysu sem viðbótarmeðferð við metformín, með samsetningu empagliflozins og metformíns hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður samanborið við þá sem fengu meðferð með empagliflozini og metformíni sem einstaka lyfjabætti og sem viðbót við hefðbundna meðferð. Alvarlegt blóðsykursfall kom fram hjá 0,5 %, 0 % og 0,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini, 25 mg af empagliflozini og lyfleysu til viðbótar við metformín og insúlín, í þeirri röð. Alvarlegt blóðsykursfall kom ekki fram hjá neinum sjúklingi með samsetningu metformíns og súlfónýlúrealyfs eða sem viðbótarmeðferð við linagliptín og metformín.

Þvagfærasýking

Heildartíðni tilkynninga um þvagfærasýkingu sem aukaverkun var svipuð hjá sjúklingum sem fengu metformín og 10 mg af empagliflozini (8,8 %) miðað við þá sem fengu 25 mg af empagliflozini (6,6 %) eða lyfleysu (7,8 %). Rétt eins og með lyfleysu var tilkynnt oftast um þvagfærasýkingu hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin með sögu um langvinnar eða endurteknar þvagfærasýkingar. Alvarleiki þvagfærasýkinga (væg, miðlungsalvarleg eða alvarleg) var svipaður og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var oftast um þvagfærasýkingar hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu 10 mg af empagliflozini en þeim sem fengu lyfleysu, en ekki hjá þeim sem fengu 25 mg af empagliflozini. Tíðni þvagfærasýkingar var lág hjá karlkyns sjúklingum og svipuð í öllum meðferðarhópunum.

Hvítsveppasýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum

Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum, skapa- og leggangabólgu, húfubólgu og öðrum sýkingum í kynfærum hjá sjúklingum sem fengu 10 mg af empagliflozini (4,0 %) og 25 mg af empagliflozini (3,9 %) sem viðbót við meðferð með metformíni samanborið við þá sem fengu lyfleysu (1,3 %) og oftast hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu empagliflozin miðað við lyfleysu. Munurinn á tíðni var ekki jafn mikill hjá karlkyns sjúklingum. Sýkingar í kynfærum voru vægar eða miðlungsalvarlegar; engar þeirra voru alvarlegar.

Aukin þvaglát

Eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttarins sáust aukin þvaglát (samkvæmt mati með leit eftir fyrirframskilgreindum hugtökum, þ.m.t. óeðlilega tíð þvaglát, ofsamiga og næturmiga) voru algengari hjá sjúklingum sem fengu 10 mg af empagliflozini (3,0 %) og 25 mg af empagliflozini (2,9 %) til viðbótar við meðferð með metformíni samanborið við þá sem fengu lyfleysu (1,4 %) sem viðbót við meðferð með metformíni. Aukning þvagláta var yfirleitt væg eða miðlungsmikil. Tíðni tilkynninga um næturmigu var sambærileg meðal þeirra sem fengu lyfleysu og þeirra sem fengu empagliflozin (< 1 %).

Blóðrúmmálsskerðing

Heildartíðni blóðrúmmálsskerðingar (þ.m.t. fyrirframskilgreindu hugtökin lækkaður blóðþrýstingur (sóláhringsmæling), lækkaður slagbilsþrýstingur, vessaþurrð, lágþrýstingur, blóðþurrð, réttstöðuþrýstingsfall og yfirlið) var lág hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin til viðbótar við meðferð með metformíni: 0,6 % hjá þeim sem fengu 10 mg af empagliflozini, 0,3 % hjá þeim sem fengu 25 mg af empagliflozini og 0,1 % hjá þeim sem fengu lyfleysu. Áhrif empagliflozins á útskilnað glúkósa með þvagi tengjast þvagaukningu vegna osmósu, sem getur haft áhrif á vökvajafnvægi sjúklinga sem eru 75 ára og eldri. Tilkynnt hefur verið um blóðrúmmálsskerðingu hjá einum af þeim sjúklingum sem eru 75 ára og eldri, sem fékk 25 mg af empagliflozini sem viðbót við meðferð með metformíni.

Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gaukulsíunarhraði

Heildartíðni sjúklinga með hækkað kreatínín í blóði og minnkaðan gaukulsíunarhraða var svipuð á milli þeirra sem fengu empagliflozin og lyfleysu sem viðbótarmeðferð við metformín (hækkað kreatínín í blóði: empagliflozin 10 mg 0,5 %, empagliflozin 25 mg 0,1%, lyfleysa 0,4 %; minnkaður gaukulsíunarhraði: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, lyfleysa 0,2 %). Byrjunar hækkan á kreatíníni og lækkun á áætluðum gaukulsíunarhraða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini sem viðbót við meðferð með metformíni var yfirleitt skammvinn við samfellda meðferð eða afturkræf eftir að hætt var að nota lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Empagliflozin

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu engar eiturverkanir fram við staka allt að 800 mg skammta af empagliflozini (jafngildir 32-falt stærra skammti en hæsti ráðlagður skammtur á sólarhring) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og marga daglega skammta af allt að 100 mg af empagliflozini (jafngildir fjórföldum hæsta ráðlagða skammti á sólarhring) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Empagliflozin jók útskilnað glúkósa með þvagi, sem leiddi til aukins þvagmagns. Aukningin sem sást á þvagmagni var ekki skammtaháð og er ekki klínískt mikilvæg. Engin reynsla er af stærra skömmtum en 800 mg hjá mönnum.

Metformín

Blóðsykursfall hefur ekki sést við allt að 85 mg skammta af metformíni en mjólkursýrublóðsýring hefur komið fram við slíkar kringumstæður. Mikil ofskömmtun metformíns eða samhliða áhætta getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar. Mjólkursýrublóðsýring er bráðaástand sem meðhöndla verður á sjúkrahúsi.

Meðferð

Ef of stór skammtur er tekinn skal veita meðferð í samræmi við klínískt ástand sjúklingsins. Skilvirkasta leiðin til að fjarlægja laktat og metformín er með blóðskilun. Ekki hefur verið rannsakað hvort empagliflozin skiljist út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum, ATC-flokkur: A10BD20.

Verkunarháttur

Synjardy er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja sem bæta upp verkunarhátt hvors annars og bæta þannig blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: empagliflozins, hemils samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (SGLT2), og metformínhydróklóríðs, sem tilheyrir flokki bígúaníða.

Empagliflozin

Empagliflozin er afturkræfur, mjög öflugur (IC_{50} af 1,3 nmól) og sértækur samkeppnishemill SGLT2. Empagliflozin er ekki hemill annarra flutningspróteina glúkósa sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlæga vefi og er 5.000 sinnum sértækari fyrir SGLT2 en SGLT1, helsta flutningspróteininu sem sér um frásog glúkósa í þörmum. SGLT2 er mikið tjáð í nýrum en tjáning þess er engin eða mjög lítil í öðrum vefjum. Þar sem það er helsta flutningspróteininu sér það um endurupptöku glúkósa í blóðrásina úr gaulsúni. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun síast meira af glúkósa og endurupptaka er að sama skapi meiri.

Empagliflozin bætir blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhátti, útskilnaði á glúkósa með þvagi (glucuretic mechanism), fer eftir þéttni glúkósa í blóði og gaulsúniarhraða (GFR). Hömlun SGLT2 hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun leiðir til útskilnaðar umframglúkósa með þvagi. Að auki eykst útskilnaður natríums við upphaf meðferðar með empagliflozini sem veldur þvagaukningu vegna osmósu og minnkuðu blóðrúmmáli.

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 jókst útskilnaður glúkósa með þvagi strax eftir gjöf fyrsta skammts empagliflozins og var stöðugur yfir sólarhringstímabilið milli skammta. Aukinn útskilnaður glúkósa með þvagi var áfram til staðar í lok 4 vikna meðferðartímabilsins, að meðaltali um 78 g/sólarhring með 25 mg af empagliflozini. Aukinn útskilnaður glúkósa með þvagi leiddi strax til lækkunar á plasmáþéttni glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Empagliflozin hefur áhrif til batnaðar á glúkósaþéttni, bæði fastandi og eftir máltíð. Þar sem verkunarháttur empagliflozins er óháður starfsemi betafrumna og ferli insúlíns er lítil hætta á blóðsykursfalli. Breyting til batnaðar sást varðandi staðgönguendapunkta fyrir starfsemi betafrumna með HOMA- β líkani fyrir mat á samvægi (Homeostasis Model Assessment- β). Auk þess veldur útskilnaður glúkósa með þvagi hitaeiningatapi, sem tengist minnkun líkamsfitu og þyngdartapi. Sykurmigunni sem fram kom með empagliflozini fylgdi væg þvagaukning, sem hugsanlega á þátt í miðlungsmikilli viðvarandi blóðþrýstingslækkun. Sykurmigan, natríummigan og þvagaukningin vegna osmósu sem fram kom með empagliflozini á hugsanlega þátt í breytingu til batnaðar hvað varðar hjarta- og æðakerfið.

Metformín

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, sem lækkar bæði grunnþéttni glúkósa í plasma og þéttni glúkósa í plasma eftir máltíðir. Það örvar ekki seytingu insúlíns og veldur því ekki blóðsykursfalli.

Verkun metformíns getur verið á þrennan hátt:

- að draga úr framleiðslu glúkósa í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun,
- í vöðvum, með því að auka insúlínnæmi og auka þar með útlæga upptöku og nýtingu glúkósa,
- og að seinka frásogi glúkósa í þörmum.

Metformín örvar innanfrumu glýkógensmyndun með því að verka á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu allra tegunda himnuflutningspróteina glúkósa sem þekkt eru í dag.

Metformín hefur jákvæð áhrif á umbrot fitu hjá mönnum, óháð verkun á blóðsykur. Þetta hefur komið fram við meðferðarskammta í meðallöngum til langtíma klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar gildi heildarkólesteróls, LDL-kólesteróls og þríglýseríða.

Verkun og öryggi

Bæði breyting til batnaðar hvað varðar blóðsykursstjórnun og fækkun sjúkdómstilvika og dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma er órjúfanlegur hluti af meðferð á sykursýki af tegund 2.

Mat hefur verið lagt á blóðsykurstjórnandi verkun og áhrif á hjarta- og æðakerfið hjá alls 10.366 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 meðferð í 9 tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða virkum samanburði í minnst 24 vikur. Þar af fengu 2.950 sjúklingar 10 mg af empagliflozini og 3.701 fengu 25 mg af empagliflozini sem viðbót við meðferð með metformíni. Af þeim fengu 266 eða 264 sjúklingar meðferð með 10 mg eða 25 mg af empagliflozini sem viðbót við metformín auk insúlíns, í sömu röð.

Meðferð með empagliflozini ásamt metformíni með eða án sykursýkislyfja (pióglítasóni, súlfónýlúrealyfi, DDP-4 hemlum og insúlíni) leiddi til klínískt mikilvægrar breytingar til batnaðar á HbA1c, fastandi plasmaglúkósa, líkamsþyngd og slagbils- og þanbilsþrýstingi. Gjöf 25 mg af empagliflozini leiddi til þess að hærra hlutfall sjúklinga náði markmiðinu 7 % eða lægra HbA1c og leiddi til þess að færri sjúklingar þurftu að fá neyðarlyf til að ná stjórn á blóðsykri samanborið við þá sem fengu 10 mg af empagliflozini og lyfleysu. Hjá 75 ára og eldri sjúklingum sáust tölulega minni lækkanir á HbA1c við meðferð með empagliflozini. Hærra HbA1c við grunnlínu tengdist meiri lækkun á HbA1c. Að auki dró meðferð með empagliflozini til viðbótar við hefðbundna meðferð úr dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þekktan hjarta- og æðasjúkdóm.

Empagliflozin sem viðbót við metformín, súlfónýlúrealyf, pióglítasón

Empagliflozin sem viðbót við metformín, metformín og súlfónýlúrealyf, eða pióglítasón og metformín, leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar ($p < 0,0001$) á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3). Auk þess leiddi það til klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa og slagbils- og þanbilsþrýstingi samanborið við lyfleysu.

Í tvíblindri framhaldsrannsókn þessara rannsókna, með samanburði við lyfleysu, var lækkun HbA1c, líkamsþyngdar og blóðþrýstings viðvarandi fram að 76. viku.

Tafla 3: Niðurstöður varðandi verkun úr 24 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu

Viðbót við meðferð með metformíni^a			
	Lyfleysa	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	207	217	213
HbA1c (%)			
Grunnlína (meðaltal)	7,90	7,94	7,86
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
Fjöldi	184	199	191
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
Fjöldi	207	217	213

Líkamsþyngd (kg)			
Grunnlína (meðaltal)	79,73	81,59	82,21
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
Fjöldi	207	217	213
Slagbilsþrýstingur (mmHg)²			
Grunnlína (meðaltal)	128,6	129,6	130,0
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Munur miðað við lyfleysu ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Viðbót við meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi^a			
	Lyfleysa	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	225	225	216
HbA1c (%)			
Grunnlína (meðaltal)	8,15	8,07	8,10
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
Fjöldi	216	209	202
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
Fjöldi	225	225	216
Líkamsþyngd (kg)			
Grunnlína (meðaltal)	76,23	77,08	77,50
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
Fjöldi	225	225	216
Slagbilsþrýstingur (mmHg)²			
Grunnlína (meðaltal)	128,8	128,7	129,3
Breyting frá grunnlínu ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Munur miðað við lyfleysu ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Viðbót við meðferð með píóglítasóni og metformíni^b			
	Lyfleysa	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	124	125	127
HbA1c (%)			
Grunnlína (meðaltal)	8,15	8,07	8,10
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
Fjöldi	118	116	123
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
Fjöldi	124	125	127

Líkamsþyngd (kg)			
Grunnlína (meðaltal)	79,45	79,44	80,98
Breyting frá grunnlínu ¹	0,40	-1,74	-1,59
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
Fjöldi	124	125	127
Slagbilsþrýstingur (mmHg)^{2,3}			
Grunnlína (meðaltal)	125,5	126,3	126,3
Breyting frá grunnlínu ¹	0,8	-3,5	-3,3
Munur miðað við lyfleysu ¹ (95 % CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Greining á heildarþýði þar sem notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð hóst

^b Greining á undirhópi sjúklinga sem einnig fengu metformín sem grunnmeðferð (greining á heildarþýði, upplýsingar úr síðasta mati sem fór fram)

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

² Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða við staðfestingu með raðprófun

³ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð voru skert.

* p-gildi < 0,0001

** p-gildi < 0,01

Empagliflozin í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfið áður
Þáttasniðin 24. vikna rannsókn var gerð til að meta verkun og öryggi empagliflozins hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður. Meðferð með empagliflozini ásamt metformíni (5 mg og 500 mg; 5 mg og 1000 mg; 12,5 mg og 500 mg, og 12,5 mg og 1000 mg gefið tvisvar á dag) sýndi tölfræðilega marktækt betri niðurstöðu á HbA1c (tafla 4) og leiddi til meiri lækkunar á FPG (samanborið við einstaka lyfjapætti) og líkamsþyngd (samanborið við metformín).

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun eftir 24 vikur með samanburði á empagliflozini ásamt metformíni og einstökum lyfjapáttum^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformín	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ekki Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ekki Met	+ Met 1000 mg	+ Met 2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Breyting frá grunnlínu ¹	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Samanburður við empa (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Samanburður við met (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformín; empa = empagliflozin

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

^a Greiningar voru gerðar á fullu greiningarþýði (FAS, full analysis set) með athugun á tilvikum (OC, observed cases)

^b Gefið í tveimur jafn stórum skömmtum á dag við gjöf ásamt metformíni

^c Gefið í tveimur jafn stórum skömmtum á dag

*p≤0,0062 fyrir HbA1c

Empagliflozin hjá sjúklingum sem fá ekki fullnægjandi meðferð með metformíni og linagliptíni
Hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðferð með metformíni og linagliptíni 5 mg leiddi

meðferð með empagliflozini 10 mg eða 25 mg til tölfraðilega marktækrar ($p < 0,0001$) lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 5). Auk þess leiddi það til klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa og slagbils- og þanbilsþrýstingi samanborið við lyfleysu.

Tafla 5: Niðurstöður varðandi verkun eftir 24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með metformíni og linagliptíni 5 mg

Viðbót við meðferð með metformíni og linagliptíni 5 mg			
	Lyfleysa⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	106	109	110
HbA1c (%)³			
Grunnlína (meðaltal)	7,96	7,97	7,97
Breyting frá grunnlínu ¹	0,14	-0,65	-0,56
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
Fjöldi	100	100	107
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnlínugildi HbA1c ≥7%²			
Fjöldi	17,0	37,0	32,7
Fjöldi	106	109	110
Líkamsþyngd (kg)³			
Grunnlína (meðaltal)	82,3	88,4	84,4
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
Fjöldi	106	109	110
Slagbilsþrýstingur (mmHg)⁴			
Grunnlína (meðaltal)	130,1	130,4	131,0
Breyting frá grunnlínu ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi.

² Ekki metið hvað varðar tölfraðilegt vægi; ekki hluti af raðprófun á aukaendapunktum.

³ MMRM-líkan með greiningu á heildarþýði tók til grunnildis HbA1c, grunnildis eGFR (MDRD), landfræðilegrar staðsetningar, heimsóknar, meðferðar og meðferðar eftir samskipti við heimsókn. Fyrir þyngd var grunnildi tekið með.

⁴ MMRM-líkan tók til grunnildis slagbilsþrýstings og grunnildis HbA1c sem línulega(r) skýribreytu(r) og grunnildis eGFR, landfræðilegrar staðsetningar, meðferðar, heimsóknar og meðferðar eftir samskipti við heimsókn sem fastra breyta.

⁵ Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópinu fengu lyfleysu auk linagliptíns 5 mg með metformíni sem grunnmeðferð.

⁶ Sjúklingum sem var slembiraðað í hópana sem fengu empagliflozin 10 mg eða 25 mg fengu empagliflozin 10 mg eða 25 mg og linagliptín 5 mg með metformíni sem grunnmeðferð.

* p-gildi <0,0001

Í fyrirframskilgreindum undirhópi sjúklinga með grunnildi HbA1c hærra en eða jafnt og 8,5% var lækkun frá grunnildi HbA1c -1,3% með empagliflozini 10 mg eða 25 mg eftir 24 vikur ($p < 0,0001$) samanborið við lyfleysu.

Niðurstöður eftir 24 mánuði varðandi empagliflozin sem viðbót við metformín samanborið við glímepíríð

Í rannsókn þar sem verkun og öryggi 25 mg af empagliflozini var borið saman við glímepíríð (allt að 4 mg á dag) hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun með metformíni einu sér leiddi meðferð með daglegri gjöf empagliflozins til meiri lækkunar HbA1c (sjá töflu 6) og klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa samanborið við glímepíríð. Dagleg gjöf empagliflozins leiddi til tölfraðilega marktækrar lækkunar á líkamsþyngd, slagbils- og

þanbilsþrýstingi og hlutfalli sjúklinga sem fengu blóðsykursfall samanborið við glímepíríð (2,5 % í hópnum sem fékk empagliflozin, 24,2 % í hópnum sem fékk glímepíríð, $p < 0,0001$).

Tafla 6: Niðurstöður varðandi verkun eftir 104 vikur í rannsókn með virkum samanburði, þar sem empagliflozin var borið saman við glímepíríð sem viðbót við metformín^a

	Empagliflozin 25 mg	Glímepíríð^b
Fjöldi	765	780
HbA1c (%)		
Grunnlína (meðaltal)	7,92	7,92
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,66	-0,55
Munur miðað við glímepíríð ¹ (97,5 % CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
Fjöldi	690	715
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
Fjöldi	765	780
Líkamsþyngd (kg)		
Grunnlína (meðaltal)	82,52	83,03
Breyting frá grunnlínu ¹	-3,12	1,34
Munur miðað við glímepíríð ¹ (97,5 % CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
Fjöldi	765	780
Slagbilsþrýstingur (mmHg)³		
Grunnlína (meðaltal)	133,4	133,5
Breyting frá grunnlínu ¹	-3,1	2,5
Munur miðað við glímepíríð ¹ (97,5 % CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Greining á heildarþýði þar sem notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð hóst

^b Allt að 4 mg af glímepíríði

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

² Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða við staðfestingu með raðprófun

³ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir

blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð voru skert.

* p-gildi < 0,0001 fyrir jafngildi og p-gildi = 0,0153 fyrir umfram ávinning

** p-gildi < 0,0001

Viðbót við insúlínmeðferð

Empagliflozin sem viðbót við meðferð með insúlíni oft á dag

Verkun og öryggi empagliflozins sem viðbót við gjöf insúlíns oft á dag, með samhliða meðferð með metformíni, var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 52 vikur.

Insúlínskammtinum var haldið stöðugum fyrstu 18 og síðustu 12 vikurnar en var aðlagður til að ná glúkósagildum < 100 mg/dl [5,5 mmól/l] fyrir máltíðir og < 140 mg/dl [7,8 mmól/l] eftir máltíðir á vikum 19 til 40.

Eftir 18 vikur skilaði meðferð með empagliflozini tölfræðilega marktækri breytingu til batnaðar á HbA1c samanborið við lyfleysu (sjá töflu 7).

Eftir 52 vikur hafði meðferð með empagliflozini leitt til tölfræðilega marktækrar lækkunar á HbA1c og dregið úr notkun insúlíns samanborið við lyfleysu og leitt til lækkunar á líkamsþyngd.

Tafla 7: Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 52 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við meðferð með mörgum skömmtum af insúlíni á dag með samhliða meðferð með metformíni

	Lyfleysa	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	135	128	137
HbA1c (%) í viku 18^a			
Grunnlína (meðaltal)	8,29	8,42	8,29
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
Fjöldi	86	84	87
HbA1c (%) í viku 52^b			
Grunnlína (meðaltal)	8,26	8,43	8,38
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
Fjöldi	84	84	87
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 % í viku 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
Fjöldi	86	83	86
Insúlínskammtur (a.e.) í viku 52^{b, 3}			
Grunnlína (meðaltal)	91,01	91,77	90,22
Breyting frá grunnlínu ¹	12,84	0,22	-2,25
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
Fjöldi	86	84	87
Líkamsþyngd (kg) í viku 52^b			
Grunnlína (meðaltal)	97,78	98,86	94,93
Breyting frá grunnlínu ¹	0,42	-2,47	-1,94
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^aGreining á undirhópi sjúklinga sem einnig fengu metformín sem grunnmeðferð (greining á heildarþýði, upplýsingar úr síðasta mati sem fór fram)

^bGreining á undirhópi sjúklinga sem einnig fengu metformín sem grunnmeðferð (greining á heildarþýði, sjúklingum sem luku meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun, upplýsingar úr síðasta mati sem fór fram)

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

² Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða við staðfestingu með raðprófun

³ Vikur 19 til 40: Áætlun um meðferð að markmiði með aðlögun insúlínskammta til að ná fyrirframskilgreindum markmiðum varðandi glúkósagildi (fyrir máltíð < 100 mg/dl (5,5 mmól/l), eftir máltíð < 140 mg/dl (7,8 mmól/l))

** p-gildi ≤ 0,0005

** p-gildi < 0,005

Empagliflozin sem viðbót við grunninsúlín

Verkun og öryggi empagliflozins sem viðbót við gjöf grunninsúlíns, með samhliða meðferð með metformíni, var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 78 vikur. Insúlínskammtinum var haldið stöðugum fyrstu 18 vikurnar en var aðlagður til að ná fastandi plasmaglúkósa < 110 mg/dl þær 60 vikur sem eftir voru.

Eftir 18 vikur skilaði meðferð með empagliflozini tölfraðilega marktækri breytingu til batnaðar á HbA1c. Hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með empagliflozini og með HbA1c við grunnlínu $\geq 7,0$ % náðu markgildi HbA1c < 7 % miðað við lyfleysu (tafla 8).

Eftir 78 vikur voru lækkunin á HbA1c og insúlínsparandi áhrif empagliflozins enn til staðar. Enn fremur leiddi empagliflozin til lækkunar á fastandi plasmaglúkósa, líkamsþyngd og blóðþrýstingi.

Tafla 8 Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 78 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við grunninsúlín með metformíni^a

	Lyfleysa	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
Fjöldi	96	107	99
HbA1c (%) í viku 18			
Grunnlína (meðaltal)	8,02	8,21	8,35
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
Fjöldi	89	105	94
HbA1c (%) í viku 78			
Grunnlína (meðaltal)	8,03	8,24	8,29
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
Fjöldi	89	105	94
Skammtur grunninsúlíns (a.e./sólarhring) í viku 78			
Grunnlína (meðaltal)	49,61	47,25	49,37
Breyting frá grunnlínu ¹	4,14	-2,07	-0,28
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

^a Greining á undirhópi sjúklinga úr heildarþýði sem einnig fengu metformín sem grunnmeðferð - notast var við upplýsingar varðandi einstaklinga sem luku meðferð, sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en neyðarlyf var gefið til að ná stjórn á blóðsykri

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

* p-gildi $< 0,0001$

** p-gildi $\leq 0,025$

Empagliflozin og linagliptín sem viðbót við meðferð með metformíni

Í tvíblindri rannsókn með sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun á blóðsykri skilaði 24 vikna meðferð með báðum skömmtum empagliflozins auk linagliptíns sem viðbót við meðferð með metformíni tölfraðilega marktækri ($p < 0,0001$) lækkun á HbA1c (-1,08 % breyting frá grunnlínu fyrir 10 mg af empagliflozini auk 5 mg af linagliptíni, -1,19 % fyrir 25 mg af empagliflozini auk 5 mg af linagliptíni, -0,70 % fyrir 5 mg af linagliptíni. Báðir skammtar af empagliflozini auk 5 mg af linagliptíni skiluðu tölfraðilega marktækri lækkun á fastandi plasmaglúkósa og blóðþrýstingi miðað við 5 mg af linagliptíni. Báðir skammtar skiluðu svipaðri tölfraðilega marktækri lækkun á líkamsþyngd, mældri í kílógrömmum og prósentubreytingu. Hærra hlutfall sjúklinga með HbA1c við grunnlínu $\geq 7,0$ % sem fengu meðferð með empagliflozini auk linagliptíns náðu markgildi HbA1c, < 7 %, miðað þá sem fengu 5 mg af linagliptíni. Klínískt mikilvægar lækkunarir á HbA1c voru viðvarandi í 52 vikur.

Empagliflozin tvisvar á sólarhring miðað við einu sinni á sólarhring sem viðbót við meðferð með metformíni

Verkun og öryggi empagliflozins tvisvar á sólarhring miðað við einu sinni á sólarhring (10 mg og 25 mg sólarhringsskammtur) sem viðbótarmeðferð var metið hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun á blóðsykri með einlyfjameðferð með metformíni í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 16 vikur. Allar meðferðir með empagliflozini leiddu til marktækrar lækkunar á HbA1c miðað við grunnlínu (meðalgildi 7,8 %) eftir 16 vikna meðferð miðað við lyfleysu. Meðferðaráætlanir með empagliflozini tvisvar á sólarhring með grunnmeðferð með metformíni leiddu

til sambærilegrar lækkunar á HbA1c miðað við meðferðaráætlanir með einum skammti á sólarhring, þar sem munur á HbA1c-lækkun frá grunnlínu að viku 16 var -0,02 % (95 % CI -0,16, 0,13) fyrir 5 mg af empagliflozini tvisvar á sólarhring miðað 10 mg einu sinni á sólarhring, og -0,11 % (95 % CI -0,26, 0,03) fyrir 12,5 mg af empagliflozini tvisvar á sólarhring miðað við 25 mg einu sinni á sólarhring.

Niðurstaða með tilliti til hjarta- og æðakerfisins

Í tvíblindu EMPA-REG OUTCOME samanburðarrannsókninni með lyfleysu var gerður samanburður á sameinuðum upplýsingum fyrir 10 mg og 25 mg skammta af empagliflozini og lyfleysu sem var gefin til viðbótar við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þekktan hjarta- og æðasjúkdóm. Alls voru 7.020 sjúklingar meðhöndlaðir (10 mg af empagliflozini: 2.345, 25 mg af empagliflozini: 2.342, lyfleysa: 2.333) og þeim fylgt eftir að miðgildi í 3,1 ár. Meðalaldurinn var 63 ár, meðalgildi HbA1c var 8,1% og 71,5% voru karlar. Við grunnaðstæður fengu 74% sjúklinga meðferð með metformíni, 48% með insúlíni og 43% með súlfónýlúrealyfi. Um það bil helmingur sjúklinganna (52,2%) var með eGFR sem var 60-90 ml/mín./1,73 m², 17,8% sem var 45-60 ml/mín./1,73 m² og 7,7% sem var 30-45 ml/mín./1,73 m².

Eftir 12 vikur sást bæting á aðlöguðu meðaltali (SE) HbA1c miðað við grunnildi upp á 0,11% (0,02) í lyfleysuhópnum og 0,65% (0,02) og 0,71% (0,02) hjá þeim sem fengu empagliflozin 10 eða 25 mg. Eftir fyrstu 12 vikurnar var blóðsykursstjórnun fínstillt óháð rannsóknarmeðferð. Því voru áhrifin veikari eftir 94 vikur, er aðlöguð meðalbæting (SE) á HbA1c var 0,08% (0,02) í lyfleysuhópnum og 0,50% (0,02) og 0,55% (0,02) hjá þeim sem fengu empagliflozin 10 eða 25 mg.

Empagliflozin sýndi yfirburði við að lækka sameiginlega aðalendapunkturinn dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, samanborið við lyfleysu. Meðferðaráhrifin stöfuðu af marktækri fækkun á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma en engar marktækar breytingar komu fram hvað varðar hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt. Fækkun dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var sambærileg fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini (mynd 1) og var staðfest með bættri heildarlifun (tafla 9).

Virgni til að fyrirbyggja dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hefur ekki verið endanlega staðfest hjá notendum DPP-4 hemla eða hjá sjúklingum af svarta kynþættinum, þar sem fjöldi einstaklinga úr þessum hópnum í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni var takmarkaður.

Tafla 9: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, lyfjapættir hans og dánartíðni^a

	Lyfleysa	Empagliflozin ^b
Fjöldi	2.333	4.687
Tími fram að fyrsta tilviki dauðsfalls af völdum CV, MI sem ekki var banvænt eða slags sem ekki var banvænt (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95,02% CI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
p-gildi fyrir yfirburði		0,0382
Fjöldi dauðsfalla af völdum CV (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-gildi		<0,0001
Fjöldi MI sem ekki voru banvæn (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-gildi		0,2189
Fjöldi slaga sem ekki voru banvæn (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-gildi		0,1638
Fjöldi dauðsfalla af öllum orsökum (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-gildi		<0,0001
Fjöldi dauðsfalla ekki af völdum CV (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = hjarta- og æðasjúkdómur, MI = hjartadrep

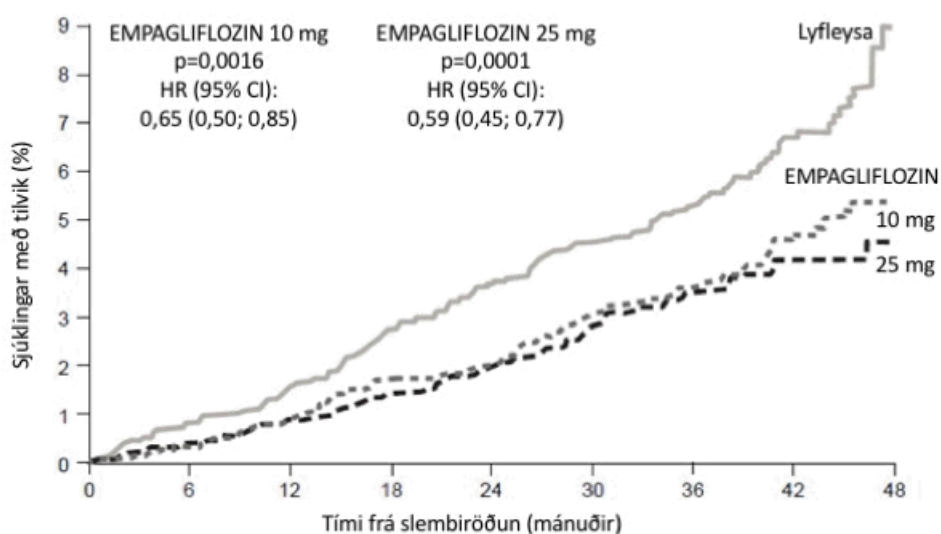
^a Meðferðarhópur (treated set, TS), þ.e. sjúklingar sem hafa fengið a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu

^b Sameinaðar upplýsingar fyrir 10 mg og 25 mg skammta af empagliflozini

* Þar sem gögn úr rannsókninni voru tekin með í bráðabirgðagreiningu var notað tvíhliða 95,02% öryggisbil sem samsvarar p-gildi sem er lægra en 0,0498 fyrir marktækni.

Mynd 1 Tími fram að tilviki dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni

Einstaklingsbundnir skammtar af empagliflozini samanborið við lyfleysu



Fjöldi í hættu										
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201	
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213	
Lyfleysa	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177	

Glúkósi 2 klst. eftir máltíð

Meðferð með empagliflozini sem viðbót við metformín eða metformín auk súlfónýlúrealyfs leiddi til klínískt mikilvægrar breytingar til batnaðar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð (matarþolspróf) í 24. viku (viðbót við metformín, lyfleysa +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, viðbót við metformín auk súlfónýlúrealyfs, lyfleysa -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Sjúklingar með HbA1c \geq 9 % við grunnlínu

Í fyrirframskilgreindri greiningu á sjúklingum með HbA1c \geq 9,0 % við grunnlínu leiddi meðferð með 10 mg eða 25 mg af empagliflozini sem viðbót við metformín til tölfræðilega marktækrar lækkunar á HbA1c í 24. viku (aðlagð meðaltal breytingar frá grunnlínu upp á -1,49 % með 25 mg af empagliflozini, -1,40 % með 10 mg af empagliflozini og -0,44 % með lyfleysu).

Líkamsþyngd

Í fyrirframskilgreindri heildargreiningu á fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram að meðferð með empagliflozini (68 % allra sjúklinga fengu grunnmeðferð með metformíni) leiddi til þyngdartaps miðað við lyfleysu í 24. viku (-2,04 kg með 10 mg af empagliflozini, -2,26 kg með 25 mg af empagliflozini og -0,24 kg með lyfleysu) sem var viðvarandi fram að 52. viku (-1,96 kg með 10 mg af empagliflozini, -2,25 kg með 25 mg af empagliflozini og -0,16 kg með lyfleysu).

Blóðþrýstingur

Verkun og öryggi empagliflozins var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 12 vikur, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háan blóðþrýsting á öðru sykursýkislyfi og allt að tveimur blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Meðferð með empagliflozini einu sinni á sólarhring leiddi til tölfræðilega marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c og meðalgilda slagbilsþrýstings og þanbilsþrýstings á sólarhring samkvæmt sólarhringsmælingu á blóðþrýstingi (sjá töflu 10). Meðferð með empagliflozini lækkaði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting í sitjandi stöðu.

Tafla 10 Niðurstöður varðandi verkun eftir 12 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu og empagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á^a

	Lyfleysa	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	271	276	276
HbA1c (%) eftir 12 vikur¹			
Grunnlína (meðaltal)	7,90	7,87	7,92
Breyting frá grunnlínu ²	0,03	-0,59	-0,62
Munur miðað við lyfleysu ¹ (95 % CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24 klst. slagbilsþrýstingur eftir 12 vikur³			
Grunnlína (meðaltal)	131,72	131,34	131,18
Breyting frá grunnlínu ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Munur miðað við lyfleysu ⁴ (95 % CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24 klst. þanbilsþrýstingur eftir 12 vikur³			
Grunnlína (meðaltal)	75,16	75,13	74,64
Breyting frá grunnlínu ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Munur miðað við lyfleysu ⁵ (95 % CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Greining á heildarþýði

¹ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð voru skert

² Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi HbA1c, grunnlínugildi eGFR, landfræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

³ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð eða eftir að blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð var breytt voru skert

⁴ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi slagbilsþrýstings, grunnlínugildi HbA1c, grunnlínugildi eGFR, landfræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

⁵ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi þanbilsþrýstings, grunnlínugildi HbA1c, grunnlínugildi eGFR, landfræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

* p-gildi < 0,0001

** p-gildi < 0,001

Í fyrirframskilgreindri heildargreiningu á fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram að meðferð með empagliflozini (68 % allra sjúklinga fengu grunnmeðferð með metformíni) leiddi til lækkunar á slagbilsþrýstingi (-3,9 mmHg með 10 mg af empagliflozini, -4,3 mmHg með 25 mg af empagliflozini) samanborið við lyfleysu (-0,5 mmHg) og á þanbilsþrýstingi (-1,8 mmHg með 10 mg af empagliflozini, -2,0 mmHg með 25 mg af empagliflozini) samanborið við lyfleysu (-0,5 mmHg) eftir 24 vikur og var viðvarandi fram að 52. viku.

Metformín

Framsýn slembuð rannsókn (UKPDS) hefur staðfest langtímaávinning af öflugri blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Greining á niðurstöðum varðandi sjúklinga í yfirþyngd sem meðhöndlaðir voru með metformíni eftir að sérstakt mataræði eitt og sér hafði ekki borið árangur sýndi:

- marktæka minnkun á raunáhættu á sykursýkistengdum fylgikvilla í hópnum sem fékk metformín (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eingöngu (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0023$ og samanborið við samanlagðar niðurstöður úr hópnum sem fékk sulfonýlúrealyf eða insúlín sem einlyfjameðferð (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0034$,
- marktæka minnkun á raunáhættu á dauðsfalli af hvaða orsök sem er sem tengist sykursýki: 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár með metformíni, 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár með mataræði eingöngu, $p=0,017$,
- marktæka minnkun á raunáhættu á heildardánartíðni: metformín: 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár með mataræði eingöngu ($p=0,0011$) og miðað við 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár samanlagt úr hópnum sem fengu sulfonýlúrealyf eða insúlín sem einlyfjameðferð, ($p=0,021$),
- marktæka minnkun á raunáhættu á hjartadrepum: 11 tilvik/1.000 sjúklingaár með metformíni, 18 tilvik/1.000 sjúklingaár með mataræði eingöngu ($p=0,01$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Synjardy hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Synjardy

Niðurstöður jafngildisrannsókna hjá heilbrigðum einstaklingum sýndu að Synjardy (empagliflozin/metformínhýdróklóríð) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg og 12,5 mg/1.000 mg samsettar töflur eru jafngildar samhliða gjöf samsvarandi skammta af empagliflozini og metformíni hvoru fyrir sig í töfluformi.

Gjöf 12,5 mg/1.000 mg af empagliflozini/metformíni með mat leiddi til 9 % lækkunar á AUC og 28 % lækkunar á C_{max} fyrir empagliflozin miðað við gjöf á fastandi maga. Með metformíni lækkaði AUC um 12 % og C_{max} um 26 % miðað við gjöf á fastandi maga. Áhrif fæðu á empagliflozin voru ekki talin klínískt marktæk, en þar sem ráðlagt er að gefa metformín með máltíð er einnig ráðlagt að gefa Synjardy með mat.

Eftirfarandi upplýsingar lýsa lyfjahvörfum virkra innihaldsefna Synjardy.

Empagliflozin

Frásög

Lyfjahlvörf empagliflozins hafa verið rannsökuð ítarlega hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir inntöku frásogaðist empagliflozin hratt með hámarksþéttni í plasma með miðgildinu t_{max} 1,5 klst. eftir inntöku. Þar á eftir lækkaði plasmapéttni í tveimur fösum, með hröðum dreifingarfasa og tiltölulega hægum lokafasa. Meðalgildi flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC) og C_{max} í plasma við jafnvægi var 1.870 nmól×klst. og 259 nmól/l með 10 mg af empagliflozini og 4.740 nmól×klst. og 687 nmól/l með 25 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring. Altæk útsetning fyrir empagliflozini jókst í réttu hlutfalli við skammta. Lyfjahlvarfabreytur stakra skammta empagliflozins og við jafnvægi voru svipaðar og bentu til línulegra lyfjahlvarfa að því er varðar tíma. Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahlvörfum empagliflozins hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Lyfjahlvörf 5 mg af empagliflozini tvisvar á sólarhring og 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring voru borin saman hjá heilbrigðum einstaklingum. Heildarútsetning (AUC_{ss}) empagliflozins á sólarhringstímabili með 5 mg af empagliflozini tvisvar á sólarhring var svipuð og með 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring. Eins og gert var ráð fyrir leiddu 5 mg af empagliflozini tvisvar á sólarhring til lægra C_{max} gildis og hærri lágþéttni empagliflozins í plasma (C_{min}) miðað við 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring.

Gjöf 25 mg empagliflozins eftir inntöku fituríkrar og hitaeningaríkrar fæðu leiddi til örlítið minni útsetningar; AUC lækkaði um u.þ.b. 16 % og C_{max} um u.þ.b. 37 % samanborið við gjöf á fastandi maga. Áhrif fæðu á lyfjahlvörf empagliflozins voru ekki talin klínískt marktæk og því má gefa empagliflozin með eða án matar. Svipaðar niðurstöður fengust þegar Synjardy (empagliflozin/metformín) samsettar töflur voru gefnar með fituríkri og hitaeningaríkri máltíð.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi var áætlað 73,8 l á grundvelli lyfjahlvarfagreiningar á þýðinu. Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefin [^{14}C]-empagliflozinlausn til inntöku var binding við rauð blóðkorn 37 % og próteinbinding í plasma 86 %.

Umbrot

Engin meiri háttar umbrotsefni empagliflozins fundust í plasma manna, skilgreind sem minnst 10 % af lyfjatengdu efni, og þau umbrotsefni sem mest var af voru þrjár glúkúróníðsam tengingar (2-, 3- og 6-O-glúkúróníð). *In vitro* rannsóknir benda til þess að umbrot empagliflozins hjá mönnum fari aðallega fram með glúkúröntengingu fyrir tilstilli úridín 5'-dífosfóglúkúrónósýltransferasa UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Brotthvarf

Samkvæmt lyfjahlvarfagreiningu á þýðinu var greinilegur lokahelmingunartími brotthvarfs empagliflozins áætlaður 12,4 klukkustundir og greinileg úthreinsun eftir inntöku var 10,6 l/klst. Breytileiki milli einstaklinga og afgangsbreytileiki (residual variabilities) úthreinsunar empagliflozins eftir inntöku voru 39,1 % og 35,8 %, talið í sömu röð. Plasmapéttni empagliflozins náði jafnvægi eftir fimmta skammt með gjöf einu sinni á sólarhring. Uppsöfnun var allt að 22 % við jafnvægi, að því er varðar flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) í plasma, sem er í samræmi við helmingunartímann. Þegar heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu [^{14}C]-empagliflozinlausn til inntöku skildust u.þ.b. 96 % af geislavirkni tengdri lyfinu út í hægðum (41 %) eða þvagi (54 %). Meirihluti geislavirkni tengdri lyfinu sem skildist út í hægðum var lyfið á óbreyttu formi og u.þ.b. helmingur geislavirkni tengdri lyfinu sem skildist út í þvagi var lyfið á óbreyttu formi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 - < 90 ml/mín) og sjúklingum með nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi

hækkaði AUC empagliflozins um u.þ.b. 18 %, 20 %, 66 % og 48 %, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var svipuð hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var u.þ.b. 20 % hærra hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að greinileg úthreinsun empagliflozins eftir inntöku minnkaði, með minnkaðri kreatínínúthreinsun sem leiddi til aukinnar útsetningar fyrir lyfinu.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh flokkuninni hækkaði AUC empagliflozins um u.þ.b. 23 %, 47 % og 75 % og C_{max} um u.þ.b. 4 %, 23 % og 48 %, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Líkamsþyngdarstuðull

Líkamsþyngdarstuðull hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf empagliflozins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Í þessari greiningu var áætlað að AUC væri 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lægra hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðulinn 30, 35 og 45 kg/m², talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m².

Kyn

Kyn hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf empagliflozins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Kynþætti

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætlað að AUC væri 13,5 % hærra hjá einstaklingum af asískum kynþætti með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m² en hjá einstaklingum af öðrum kynþætti með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m².

Aldraðir

Aldur hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf empagliflozins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum empagliflozins hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

Metformín

Frásog

Eftir inntöku skammts af metformíni næst t_{max} eftir 2,5 klukkustundir. Raunaðgengi 500 mg eða 850 mg metformínhydróklóríðtöflu er u.þ.b. 50-60 % hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku skammts var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30 %. Frásog metformíns er mettanlegt og ófullkomið eftir inntöku. Gert er ráð fyrir að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ólínuleg. Eftir skammta og skammtaáætlun metformíns samkvæmt ráðleggingum næst plasmáþéttni við jafnvægi innan 24 til 48 klukkustunda og er hann yfirleitt minni en 1 mikrógramm/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksþéttni metformíns í plasma (C_{max}) ekki yfir 5 mikrógrömm/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Fæða dregur úr umfangi og tefur lítilliga fyrir frásogi metformíns. Eftir gjöf 850 mg skammts af metformínhydróklóríði sáust 40 % minni plasmáþéttni, 25 % lækkun AUC og 35 mínútna lenging á tíma fram að hámarksplasmáþéttni. Klínískt vægi þessara lækkana er ekki þekkt.

Dreifing

Plasmapróteinbinding er hverfandi. Metformínhydróklóríð fer inn í rauð blóðkorn. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst á u.þ.b. sama tíma. Að öllum líkindum standa rauðu blóðkornin fyrir afleiddri hólfadreifingu. Meðaldreifingarrúmmál (Vd) var á bilinu 63-276 l.

Umbrot

Metformín útskilst óbreytt með þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst hjá mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er > 400 ml/mín., sem bendir til þess að brotthvarf metformíns sé með gauklasiun og pípluseyti. Eftir inntöku skammts er lokahelmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 6,5 klukkustundir.

Þegar nýrnastarfsemi er skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og þess vegna lengist helmingunartími brotthvarfs, sem hefur í för með sér aukið magn metformíns í plasma.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Stakskammtarannsókn: eftir staka 500 mg skammta af metformínhýdróklóríði sáust svipuð lyfjahvörf hjá börnum og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum.

Fjölskammtarannsókn: Eftir endurtekna 500 mg skammta tvisvar á sólarhring í 7 daga hjá börnum minnkaði hámarksplasmabéttni (C_{max}) og altæk útsetning (AUC_{0-t}) um u.þ.b. 33 % og 40 %, talið í sömu röð, samanborið við fullorðna sykursýkisjúklinga sem fengu endurtekna 500 mg skammta tvisvar á sólarhring í 14 daga. Þar sem skammturinn er stilltur fyrir hvern og einn á grundvelli blóðsykurstjórnunar hefur þetta takmarkaða klíniska þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Empagliflozin og metformín

Almennar eitrunarrannsóknir á rottum í allt að 13 vikur með samsetningu empagliflozins og metformíns sýndu engin fleiri markliffæri samanborið við empagliflozin eða metformín eitt og sér. Sumar svaranir jukust með samsettri meðferð, svo sem áhrif á starfsemi nýrna, jafnvægi salta og staða sýru/basa. Hins vegar taldist einungis klóríðskortur vera neikvæð verkun við u.þ.b. 9- og 3-falda AUC-útsetningu ráðlags hámarksskammts empagliflozins og metformíns, í sömu röð.

Rannsókn á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum með fangi benti ekki til vanskapandi áhrifa vegna samhliða gjafar empagliflozins og metformíns við u.þ.b. 14-falda klíniska AUC-útsetningu empagliflozins við hámarksskammt og 4-falda klíniska AUC-útsetningu metformíns við 2.000 mg skammt.

Empagliflozin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni, fitjósemi og þroska snemma á fósturvísisskeiði.

Í langtímarannsóknnum á eiturverkunum hjá nagdýrum og hundum sáust merki um eiturverkanir við útsetningu fyrir tíføldum meðferðarskammti af empagliflozini eða meira. Meirihluti eiturverkana var í samræmi við aukin lyfjafræðileg áhrif tengdum tapi á glúkósa með þvagi og blóðsaltaójafnvægi, þ. á m. þyngdartap og minnkun líkamsfitu, aukin matarneysla, niðurgangur, vessaþurrð, lækkun glúkósa í sermi og aukning á öðrum breytum í sermi, sem endurspeglar aukin umbrot próteina og nýmyndun glúkósa, breytingar tengdar þvagfærum, svo sem ofsamiga og sykurmiga, og smásæjar breytingar, þ. á m. steinefnaútfelling í nýra og sumum mjúkvæfjum og æðavefjum. Smásæjar vísbendingar komu fram um áhrif óhóflegrar lyfjafræðilegrar verkunar á nýra hjá sumum tegundum, þ. á m. útvíkkun nýrnapipla og steinefnaútfelling í nýrnapiplum og nýrnaskjöldum með u.þ.b. ferfalt meiri útsetningu (AUC) miðað við 25 mg meðferðarskammt af empagliflozini.

Empagliflozin hefur ekki eiturverkun á erfðaeefni.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum jók empagliflozin ekki tíðni ælamyndunar hjá kvenkyns rottum upp að stærsta skammtinum, 700 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 72-faldri hámarksútsetningu (AUC) við meðferðarskammt empagliflozins. Hjá karlkyns rottum sáust meðferðartengdar góðkynja æðameinsemdir (blóðæðaæxli) í garnahegiseitlum við stærsta skammt, en ekki við 300 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 26-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Millifrumuæxli í eistum sáust oftast hjá rottum við 300 mg/kg/sólarhring og stærri skammta, en ekki við 100 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 18-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Bæði æxlin eru algeng hjá rottum en ólíklegt er að þau hafi þýðingu fyrir menn.

Empagliflozin jók ekki tíðni ælamyndunar hjá kvenkyns músum með skömmtum upp að 1.000 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 62-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Empagliflozin hafði í för með sér æxli í nýrum hjá karlkyns rottum við 1.000 mg/kg/sólarhring, en ekki við 300 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 11-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Verkunarháttur í tengslum við þessi æxli er háður náttúrulegri tilhneigingu karlkyns músa til meina í nýrum og umbrotaferli sem endurspeglar ekki umbrotaferli hjá mönnum. Æxli í nýrum hjá karlkyns músum eru ekki talin hafa þýðingu fyrir menn.

Empagliflozin hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði við útsetningu umfram útsetningu með meðferðarskömmtum hjá mönnum. Empagliflozin hafði ekki vanskapandi áhrif þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar. Empagliflozin olli einnig bognum beinum í útlimum hjá rottum og aukinni tíðni fósturvísis-/fósturmissis hjá kaninum við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Í rannsóknum á eiturverkunum fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sást minnkuð þyngdaraukning hjá afkvæmum við útsetningu móður fyrir u.þ.b. fjórfaldri hámarksútsetningu fyrir empagliflozini með meðferðarskammti. Engin slík áhrif sáust við altæka útsetningu sem jafngildir hámarksútsetningu fyrir empagliflozini við meðferðarskammt. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafi þýðingu fyrir menn.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottu, þar sem empagliflozin var gefið frá 21. degi eftir fæðingu að 90. degi eftir fæðingu, sást óskaðleg, minniháttar til væg útvíkkun í nýrnápíplum og grindarholi, aðeins við 100 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 11-földum hámarksskammti hjá mönnum, 25 mg. Þessi áhrif sáust ekki 13 vikum eftir að hætt var að gefa lyfið.

Metformín

Forklínískar upplýsingar um metformín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, eða krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á æxlun. Vansköpunaráhrif metformíns sáust við 500 mg/kg/dag skammta sem gefnir voru Wistar Hannover rottum, sem gefur 7-faldan ráðlagðan hámarksskammt af metformíni fyrir menn, sem birtist fyrst og fremst í hærri tíðni vansköpunar í beinagrind.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur og Synjardy 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Maíssterkja

Copovidone (K-nafngildi 28)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesiumsterat

Filmuhúð
Hýprómellósi
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur og Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
Töflukjarni

Maíssterkja
Copovidone (K-nafngildi 28)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð
Hýprómellósi
Makrógól 400
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Rifgataðar stakskammtaþynnur úr PVC/PVDC/áli.
Pakkingastærðir: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuð tafla og fjölpakkingar sem innihalda 120 (2 pakkingar með 60 x 1), 180 (2 pakkingar með 90 x 1) og 200 (2 pakkingar með 100 x 1) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Synjardy 5 mg/850 mg filmhúðaðar töflur

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 filmhúðaðar töflur

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 filmhúðaðar töflur

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 filmhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. maí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfseðilsskylt lyf.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg filmhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 filmhúðuð tafla
14 x 1 filmhúðuð tafla
30 x 1 filmhúðuð tafla
56 x 1 filmhúðuð tafla
60 x 1 filmhúðuð tafla
90 x 1 filmhúðuð tafla
100 x 1 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (rifgataðar)**

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNINGAR – MILLIASKJA ÁN „BLUE BOX“ – 5 mg/850 mg

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
90 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
100 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKING Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR – ÞAR Á MEÐAL „BLUE BOX “ – 5 mg/850 mg

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 120 (2 þakningar með 60 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 180 (2 þakningar með 90 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 200 (2 þakningar með 100 x 1) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg filmhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 filmhúðuð tafla
14 x 1 filmhúðuð tafla
30 x 1 filmhúðuð tafla
56 x 1 filmhúðuð tafla
60 x 1 filmhúðuð tafla
90 x 1 filmhúðuð tafla
100 x 1 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (rifgataðar)**

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNINGAR – MILLIASKJA ÁN „BLUE BOX“ – 5 mg/1000 mg

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
90 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
100 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 5 mg/1000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**MERKING Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR – ÞAR Á MEÐAL „BLUE BOX “ –
5 mg/1000 mg**

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 120 (2 þakningar með 60 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 180 (2 þakningar með 90 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 200 (2 þakningar með 100 x 1) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 filmuhúðuð tafla
14 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (rifgataðar)**

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/850 mg töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNINGAR – MILLIASKJA ÁN „BLUE BOX“ – 12,5 mg/850 mg

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
90 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
100 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**MERKING Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR – ÞAR Á MEÐAL „BLUE BOX “ –
12,5 mg/850 mg**

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 120 (2 þakningar með 60 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 180 (2 þakningar með 90 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 200 (2 þakningar með 100 x 1) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 filmuhúðuð tafla
14 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (rifgataðar)**

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNINGAR – MILLIASKJA ÁN „BLUE BOX“ – 12,5 mg/1000 mg

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
90 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.
100 x 1 filmuhúðuð tafla. Hlutapakking, má ekki selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**MERKING Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR – ÞAR Á MEÐAL „BLUE BOX “ –
12,5 mg/1000 mg**

1. HEITI LYFS

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakning: 120 (2 þakningar með 60 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 180 (2 þakningar með 90 x 1) filmuhúðaðar töflur.
Fjölþakning: 200 (2 þakningar með 100 x 1) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Synjardy 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
Empagliflozin/metformínhýdróklóríð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Synjardy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Synjardy
3. Hvernig nota á Synjardy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Synjardy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Synjardy og við hverju það er notað

Synjardy er sykursýkislyf sem inniheldur tvö virk innihaldsefni: empagliflozin og metformín.

- Empagliflozin virkar með því að hamla prótein í nýrum sem kallast samflutningsprótein natriumglúkósa 2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2). SGLT2 kemur í veg fyrir losun glúkósa (blóðsykurs) með þvagi með því að taka hann aftur upp í blóðrásina þegar blóðið er síað í nýrunum. Með hömlun þessa próteins veldur lyfið því að blóðsykur, natríum (salt) og vatn skilst út með þvagi. Þar með lækkar blóðsykur, sem er of mikill vegna sykursýki af tegund 2.
- Metformín lækkar blóðsykur á annan hátt, fyrst og fremst með því að hamla framleiðslu glúkósa í lifur.

Synjardy er notað sem viðbót við sérhæft mataræði og hreyfingu til meðferðar við sykursýki af tegund 2 hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) ef ekki næst nægileg stjórn á sykursýkinni með því að bæta við einungis metformíni eða metformíni og öðrum sykursýkislyfjum.

Einnig má nota Synjardy samhliða öðrum lyfjum sem notuð eru til meðferðar við sykursýki. Slík lyf geta verið til inntöku eða gefin er með inndælingu, svo sem insúlín.

Auk þess má nota Synjardy í stað þess að taka bæði empagliflozin og metformín í stökum töflum. Til að forðast ofskömmtun skal ekki halda áfram að taka einnig empagliflozin og metformín þegar þetta lyf er notað.

Mikilvægt er að þú fylgir áfram áætlun um sérhæft mataræði og hreyfingu samkvæmt fyrirmælum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Sykursýki af tegund 2 er sjúkdómur sem bæði má rekja til erfðavísa og lífstíls. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 framleiðir brisið ekki nógu mikið af insúlíni til að hafa stjórn á glúkósa í blóðinu og líkaminn getur ekki nýtt eigið insúlín á skilvirkan hátt. Afleiðing þessa er hár blóðsykur, sem getur leitt til heilsufarsvandamála á borð við hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðstreymis í útlimum.

2. Áður en byrjað er að nota Synjardy

Ekki má nota Synjardy:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir empagliflozini, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- hafir þú upplifað fordá af völdum sykursýki.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu á borð við sýkingu sem hefur áhrif á lungu, lungnaberkjur eða nýrun. Alvarlegar sýkingar geta leitt til nýrnavandamála sem geta sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- ef þú hefur misst mikinn vökva úr líkamanum (vökvaskortur), t.d. vegna langvarandi eða alvarlegs niðurgangs eða ef þú hefur kastað upp mörgum sinnum í röð. Vökvaskortur getur leitt til nýrnavandamála sem geta sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- ef þú hefur fengið meðferð við bráðri hjartabilun eða nýlega fengið hjartaáfall, ert með alvarlegar blóðrásartruflanir (svo sem lost) eða öndunarerfiðleika. Slíkt getur leitt til skorts á súrefni í vefjum, sem getur sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- ef þú ert með lifrarkvilla.
- ef þú neytir áfengis í óhófi, annaðhvort á hverjum degi eða öðru hvoru (sjá kaflann „Notkun Synjardy með áfengi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað og meðan á meðferð stendur:

- varðandi það sem þú getur gert til að forðast vökvaskort.
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 – þessi tegund kemur venjulega fram á unga aldri, þá framleiðir líkaminn ekki insúlín.
- ef þú finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum, verk í maga, miklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrætti, sætu bragði eða málmbragði í munni eða einkennilegri lykt af þvagi eða svita skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um „ketónblóðsýringu af völdum sykursýki“ sem er vandamál sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns „ketóna“ í þvagi eða blóði samkvæmt prófunum. Hætta á ketónblóðsýringu getur verið meiri með langri föstu, mikilli áfengisneyslu, ofþornun, skyndilegri minnkun insúlínsskammts eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú ert 75 ára eða eldri, þar sem aukin þvaglát vegna lyfsins getur haft áhrif á vökvajafnvægi líkamans og leitt til aukinnar hættu á vökvaskorti. Möguleg einkenni eru talin upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“, undir „Vökvaskortur“.
- ef þú ert 85 ára eða eldri ættir þú ekki að byrja að nota Synjardy.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu í nýra eða þvagfærum ásamt hita. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Synjardy þar til þú jafnar þig.

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Synjardy getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Synjardy í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Synjardy og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Synjardy meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Synjardy.

Meðan á meðferð með Synjardy stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftár ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Umhirða fóta

Eins og við á um alla sjúklinga með sykursýki er mikilvægt að þú athugir fætur þína reglulega og fylgir öllum öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsfólks um umhirðu fóta.

Sykur í þvagi

Vegna verkunarháttar lyfsins mælist sykur í þvagini á meðan lyfið er notað.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Synjardy

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jöð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Synjardy fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Synjardy.

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Synjardy. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf), þar sem Synjardy getur aukið líkur á of miklu vökvatapi. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Synjardy. Möguleg einkenni of mikils vökvataps úr líkamanum eru talin upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.

- önnur blóðsykurslækkandi lyf, svo sem insúlín eða súlfónýlúrealyf. Hugsanlegt er að læknirinn vilji minnka skammt lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykur lækki of mikið (blóðsykursfall).
- címetidín, lyf sem notað er til að meðhöndla magavandamál.
- berkjuvíkkandi lyf (beta-2 örvar), sem eru notuð til að meðhöndla astma.
- barksterar (gefnir með inntöku, inndælingu eða innöndun), sem notaðir eru til að meðhöndla bólgu vegna sjúkdóma á borð við astma og iktsýki.
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólgueyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxib).
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar)
- lyf sem innihalda alkóhól (sjá kaflann „Notkun Synjardy með áfengi“).
- joðskuggaefni (lyf sem notuð eru við röntgenmyndun, sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Notkun Synjardy með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Synjardy er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Synjardy á meðgöngu. Ekki er vitað hvort lyfið hafi skaðleg áhrif á barn í móðurkviði.

Metformín berst í brjóstamjólki í litlu magni. Ekki er vitað hvort empagliflozin berst í brjóstamjólki. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Synjardy.

Akstur og notkun véla

Synjardy hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Notkun lyfsins í samsettri meðferð með lyfjum sem kallast súlfónýlúrealyf eða með insúlíni getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur haft í för með sér einkenni á borð við skjálfta, aukna svitamyndun og breytingu á sjón og haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar eða tæki ef þú finnur fyrir sundli við notkun Synjardy.

3. Hvernig nota á Synjardy

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Skammturinn af Synjardy fer eftir ástandi þínu og þeim skömmtum af sykursýkislyfi sem þú tekur. Læknirinn aðlagar skammtinn eftir þörfum og segja þér frá því hvaða styrkleika þú þarft.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring. Læknirinn byrjar yfirleitt meðferðina á því að ávísa þeim styrkleika töflunnar sem hefur sama styrk og skammturinn af metformíni sem þú tekur nú þegar (850 mg eða 1.000 mg tvisvar á dag) og minnsta skammtinn af empagliflozini (5 mg tvisvar á dag). Ef þú tekur þegar bæði lyfin í sitt hvoru lagi byrjar læknirinn meðferðina með töflum af Synjardy sem gefa sama magn af báðum. Læknirinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi.

Notkun lyfsins

- Gleypu töfluna heila með vatni.
- Taktu töflurnar inn með mat til að minnka líkur á óþægindum frá maga.
- Taktu töflurnar inn tvisvar á sólarhring.

Verið getur að læknirinn ávísi Synjardy með öðru sykursýkislyfi. Mundu að taka öll lyf samkvæmt fyrirmælum læknisins til að ávinningur fyrir heilsuna verði sem mestur. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtana til að ná stjórn á blóðsykrinum.

Sérhæft mataræði og hreyfing getur hjálpað líkamanum að nýta blóðsykurinn betur. Meðan á meðferð með Synjardy stendur er mikilvægt að halda áfram að fylgja áætluninni um mataræði og hreyfingu sem læknirinn ráðlagði.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Synjardy töflum en mælt er fyrir um gæti mjólkursýrublóðsýring komið fram. Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru ósértæk, svo sem ógleði, uppköst, kviðverkur með vöðvakrömpum, almennur lasleiki ásamt mikilli þreytu og öndunarerfiðleikar. Önnur einkenni eru lækkaður líkamshiti og hægari hjartsláttur. **Ef þetta kemur fyrir þig gætirðu þurft að fá meðferð á sjúkrahúsi án tafar, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur valdið dái. Hættu strax að taka lyfið og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús (sjá kafla 2). Taktu umbúðir lyfsins með þér.**

Ef gleymist að taka Synjardy

Ef skammtur gleymist skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef þú manst ekki eftir honum fyrir en komið er að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram samkvæmt áætluninni. Ekki má taka tvöfaldan skammt af lyfinu.

Ef hætt er að nota Synjardy

Ekki hætta notkun Synjardy án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Blóðsykur getur hækkað þegar notkun Synjardy er hætt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum eftirfarandi aukaverkana:

Mjólkurblóðsýring, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

Synjardy getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir en er mjög alvarleg og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Synjardy og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, kemur mjög sjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“):

- aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- mikill þorsti

- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt bragð eða málmbragð í munni eða einkennileg lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Synjardy tímabundið eða varanlega.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir:

Lágur blóðsykur (blóðsykursfall), mjög algengt (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ef þú tekur Synjardy með öðru lyfi sem getur leitt til lágs blóðsykurs, svo sem súlfónýlúrealyfi eða með insúlíni, eykst hættan á of lágum blóðsykri. Einkenni lágs blóðsykurs geta verið:

- skjálfti, aukin svitamyndun, mikill kvíði eða ringlun, hraður hjartsláttur
- óvenju mikil svengdartilfinning, höfuðverkur

Læknirinn segir þér hvernig ber að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig á að bregðast við ef þú færð einhver ofantalinna einkenna. Ef þú ert með einkenni lágs blóðsykurs skaltu borða glúkósatöflur, borða sykurríkan aukabita eða drekka ávaxtasafa. Mældu blóðsykurinn ef þú getur og hvíldu þig.

Þvagfærasýking, algeng (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Einkenni þvagfærasýkingar eru:

- sviðatilfinning við þvaglát
- skýjað þvag
- verkur í grindarholi eða fyrir miðju baki (þegar sýking er í nýrum)

Knýjandi þvaglátsþörf eða tíðari þvaglát gætu verið vegna verkunarháttar Synjardy en gætu einnig verið merki um þvagfærasýkingu. Ef þú finnur fyrir aukningu slíkra einkenna skaltu einnig hafa samband við lækni.

Vökvaskortur, sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Einkenni vökvaskorts eru ekki sértæk en geta verið:

- óvenjulega mikill þorsti
- vægur svimi eða sundl þegar staðið er upp
- yfirlið eða meðvitundarleysi

Aðrar aukaverkanir við notkun Synjardy:

Mjög algengar

- ógleði, uppköst
- niðurgangur eða kviðverkur
- lysterleysi

Algengar

- sveppasýking í kynfærum (þruska)
- meira þvagmagn eða tíðari þvaglát en venjulega
- kláði
- breytingar á bragðskyni
- þorsti
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni blóðfitu (kólesteróls) í blóðinu

Sjaldgæfar

- áreynsla eða sársauki við að tæma þvagblöðru
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á nýrnastarfsemi (kreatínín eða úrea)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukinn fjölda rauðra blóðkorna í blóðinu (blóðkornaskil)

Koma örsjaldan fyrir

- minnkað magn B12-vítamíns í blóði
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, lifrabólga
- roði í húð (roðarþot) eða útbrot með kláða (ofsakláði)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Synjardy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkning er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Synjardy inniheldur

Virku innihaldsefni eru empagliflozin og metformín.

Hver Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

Hver Synjardy 5 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 5 mg empagliflozin og 1.000 mg metformínhýdróklóríð.

Hver Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

Hver Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 12,5 mg empagliflozin og 1.000 mg metformínhýdróklóríð.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: maíssterkja, copovidon, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.
- Filmuhúð: hýprómellósi, makrógól 400, títantvíoxíð (E171), talkúm.
Synjardy 5 mg/850 mg og Synjardy 5 mg/1.000 mg töflur innihalda einnig gult járnnoxíð (E172).
Synjardy 12,5 mg/850 mg og Synjardy 12,5 mg/1.000 mg töflur innihalda einnig svart járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Synjardy og pakkningastærðir

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, sporöskjulaga og tvíkúptar. Þær eru með „S5“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreyppt á annarri hliðinni og „850“ á hinni. Töflurnar eru 19,2 mm langar og 9,4 mm breiðar.

Synjardy 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur eru brúngular, sporöskjulaga og tvíkúptar. Þær eru með „S5“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreipt á annarri hliðinni og „1000“ á hinni. Töflurnar eru 21,1 mm langar og 9,7 mm breiðar.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur eru fölbléikar, sporöskjulaga og tvíkúptar. Þær eru með „S12“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreipt á annarri hliðinni og „850“ á hinni. Töflurnar eru 19,2 mm langar og 9,4 mm breiðar.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkar, purpurabrúnar, sporöskjulaga og tvíkúptar. Þær eru með „S12“ og kennimerki Boehringer Ingelheim ígreipt á annarri hliðinni og „1000“ á hinni. Töflurnar eru 21,1 mm langar og 9,7 mm breiðar.

Töflurnar eru fánlegar í rifgötuðum stakskammtapynnum úr PVC/ PVDC/áli. Pakkningastærðir: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuð tafla og fjölpakkningar sem innihalda 120 (2 pakkningar með 60 x 1), 180 (2 pakkningar með 90 x 1) og 200 (2 pakkningar með 100 x 1) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

Viðauki IV
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

SGLT2-hemlar eru notaðir ásamt mataræði og æfingum hjá sjúklingum með sykursýki 2, annað hvort einir og sér eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum.

Í mars 2016 fékk EMA upplýsingar frá markaðsleyfishafa canagliflosín um u.þ.b. tvöföldun í fjölda aflimunar neðri útlíma hjá þeim sem fengu canagliflosín samanborið við þá sem höfðu fengið lyfleysu í CANVAS rannsókn, sem styrkt var af markaðsleyfishafanum. Auk þess sýndi greining á CANVAS-R rannsókn með svipuðu úrtaki og CANVAS ójafnvægi í fjölda hvað varðar tilvik aflimana.

Auk þeirra upplýsinga sem EMA fékk, mælti óháða gagnaeftirlitsnefndin, IDMC, fyrir CANVAS og CANVAS-R rannsóknirnar, sem hefur aðgang að öllum niðurstöðum úr opnum rannsóknum, með að halda ætti rannsókninni áfram, að grípa ætti til aðgerða til að draga úr mögulegri hættu og að upplýsa ætti þátttakendur með fullnægjandi hætti um áhættuna.

Evrópuráðið setti í gang ferli í samræmi við grein 20 í reglugerð nr. 726/2004 hinn 15. apríl 2016.

PRAC var beðin um að meta áhrif á jafnvægi ávinnings og áhættu af lyfjum sem innihalda canagliflosín, til að meta hvort um einkenni flokks væri að ræða og til að gefa út ráðleggingar fyrir 31. mars 2017 um hvort markaðsleyfi ætti að standa óbreytt, vera breytt, setja í bið eða afturkalla og hvort aðgerða væri þörf til að tryggja örugga og virka notkun á þessum lyfjum.

Bréf til heilbrigðisstarfsmanna (DHPC) var sent hinn 2. maí til að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um að vart hafið orðið við tvöföldun tilvika aflimunar neðri útlíma (einkum á tám) í klínískum rannsóknum á canagliflosín og eins um þörfina á að gefa sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi fyrirbyggjandi fótameðferðar. Í bréfinu var heilbrigðisstarfsfólk einnig beðið um að meta hvort hætta ætti meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem gætu verið fyrirboðar aflimunar.

Að auki var það mat PRAC að ekki væri útilokað að um einkenni lyfjaflokks væri að ræða þar sem allir SGLT2-hemlar hafa sama verkunarhátt og sá verkunarháttur sem leiðir til aflimunar er ekki kunnur og vegna þess að ekki er hægt að auðkenna undirliggjandi ástæðu sem tengist lyfjum sem innihalda canagliflosín að svo stöddu. Þess vegna fór EB fram á það hinn 6. júlí 2016 að nágildandi verklag yrði framlengt til að það tæki til allra leyfðra lyfja af flokki SGLT-hemla.

Almenn samantekt á vísindalegu mati PRAC

Að teknu tilliti til allra tiltækra gagna var það álit PRAC að aukin gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R staðfesti aukna hættu á aflimun fyrir canagliflosín. Ólíklegt er að sá munur sem er á hættu á aflimun sem sést hjá canagliflosín annars vegar og lyfleysu hins vegar sé tilviljun. PRAC tók einnig tillit til þess að gögn um aflimanir frá klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki til í sama magni og fyrir lyf sem innihalda canagliflosín eða takmarkanir voru á gagnasöfnun.

PRAC var einnig á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við í tíðni aflimana sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknunum. Öll lyfin í flokknunum hafa sama verkunarhátt og enginn undirliggjandi verkunarháttur á eingöngu við um canagliflosín. Sá verkunarháttur sem myndi útskýra hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er því enn á huldu.

PRAC tók fram að aðeins hefur orðið vart við aukna áhættu á aflimun hjá canagliflosín til þessa, en stór hjarta- og æðarannsókn (DECLARE) er enn í gangi fyrir dapagliflosín og aflimunartilvik voru ekki greind kerfisbundið í stórri hjarta- og æðarannsókn sem gerð var á empagliflosín og er lokið (EMPA-REG). Því er ekki hægt að skera úr um hvort aukin hætta á aflimun sé einkennandi fyrir lyf af þessum flokki eða ekki.

Eftir að hafa tekið tillit til allra innsendra gagna og í ljósi ofangreinds komst áhættumatsnefndin að því að jafnvægi ávinnings og áhættu hjá ofangreindum lyfjum sé enn jákvætt en telur að ástæða sé til breytinga á upplýsingum um lyf fyrir alla leyfða SGLT2-hemla þar sem upplýsingum um áhættuna á aflimun á neðanverðum útlímum sé bætt við sem og að aðrar lyfjagátaraðgerðir komi fram í áætlun um áhættustjórnun. Áætlað er að CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum og CREDENCE og DECLARE rannsóknunum ljúki árið 2017 annars vegar og árið 2020 hins vegar. Lokagreining á þessum áætlunum eftir að gögn hafa verið birt munu veita frekari upplýsingar um kosti/áhættu SGLT2-hemla, sér í lagi áhættuna á aflimun neðri útlíma.

Ástæður ráðleggingar PRAC

Þar sem

- PRAC tók tillit til þeirra verklagsreglna í grein 20 í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 um þau lyf sem koma fram í viðauka A;
- PRAC fór yfir öll þau gögn sem markaðsleyfishafar veittu í tengslum við áhættu á aflimun neðri útlíma hjá sjúklingum sem fengu SGLT2-hemla vegna sykursýki af tegund 2;
- PRAC tók tillit til þess að tiltæk gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum staðfesta að meðferð með canagliflosín kann að leiða til aukinnar áhættu á aflimun neðri útlíma, sér í lagi tám;
- PRAC var einnig á þeirri skoðun að verkunarháttur sem varpar ljósi á hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er enn ekki skýr.
- PRAC var á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við hvað varðar áhættu á aflimun sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknum.
- PRAC tók fram að gögn um aflimun úr klínískum rannsóknum og eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki fyrir hendi í sama magni og fyrir lyf sem innihalda canagliflosín eða að takmarkanir voru á gagnasöfnum um þessi atvik;
- PRAC telur því að áhættan kunni að fela í sér möguleg áhrif sem tilheyra lyfjaflokki;
- Ekki var hægt að koma auga á neina sérstaka áhættuþætti fyrir utan almenna áhættuþætti fyrir aflimun er það mat PRAC að sjúklingar skuli fá ráðgjöf um reglulega fyrirbyggjandi fótameðferð og að innbyrða nægilegan vökva til að koma í veg fyrir aflimun.
- Það var því álit áhættumatsnefndarinnar að áhættunnar á aflimun neðri útlíms væri getið í upplýsingum um lyf fyrir þau lyf sem koma fram í viðauka A, með viðvörðun þar sem heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar eru látnir vita um mikilvægi reglulegrar fyrirbyggjandi fótameðferðar. Viðvörðun fyrir canagliflosín inniheldur einnig upplýsingar um að ráðlegt gæti verið að hætta meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem kunna að vera undanboði aflimunar. Fyrir canagliflosín er aflimunar neðri útlíma (sér í lagi á tám) einnig getið sem aukaverkunar í upplýsingum um lyfið;
- Áhættumatsnefndin telur einnig að viðbótarupplýsingum um aflimunartilvik ætti að safna frá viðeigandi tilvikaskýrslum fyrir klínískar rannsóknir, eftirfylgnispurningum fyrir eftirmarkaðstilvik, lista yfir MedDRA-heiti fyrir undanboða aflimunar og viðeigandi lýsigreiningu á stærri rannsóknum, þ.m.t. stórum hjarta- og æðarannsóknum. Allar áætlanir um áhættustjórnun ætti að uppfæra til samræmis með viðeigandi breytingum sem senda skal inn eigi síðar en einum mánuði eftir ákvörðun Evrópuráðsins;

Í framhaldi af þessu komst PRAC að þeirri niðurstöðu að jafnvægi ávinnings/áhættu hjá lyfjum sem innihalda SGLT2-hemla og getið er í Viðauka A sé enn jákvætt, háð þeim breytingum sem samþykktar hafa verið á upplýsingum um lyf og öðrum lyfjagátaraðgerðum sem koma skulu fram í áætlun um áhættustjórnun.

Því mælir PRAC með að ástæða sé fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfis fyrir ofangreind lyf sem getið er í Viðauka A, og hverra viðkomandi hluta í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli er fjallað um í Viðauka III í ráðleggingu PRAC.

Álit CHMP

Eftir að hafa skoðað ráðleggingar áhættumatsnefndarinnar er CHMP sammála heildarniðurstöðu nefndarinnar og ástæðum ráðleggingarinnar.

Heildarályktun

Í framhaldi af því telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy sé áfram hagstætt ef ofangreindar breytingar eru gerðar á upplýsingunum um lyfin.

CHMP mælir því með að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt fyrir Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.