

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Synjardy 5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Synjardy 5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Gulhvite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med «S5» og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «850» på den andre siden (tablettens lengde: 19,2 mm, tablettens bredde: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Brungule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med «S5» og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «1000» på den andre siden (tablettens lengde: 21,1 mm, tablettens bredde: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Lys rosa, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med «S12» og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «850» på den andre siden (tablettens lengde: 19,2 mm, tablettens bredde: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Mørk brunlilla, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med «S12» og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «1000» på den andre siden (tablettens lengde: 21,1 mm, tablettens bredde: 9,7 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Synjardy er indisert til behandling av voksne med diabetes mellitus type 2, som tilleggshandling til diett og mosjon:

- hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med den maksimale tolererte dosen metformin alene
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene
- hos pasienter som allerede får behandling med kombinasjonen av empagliflozin og metformin som separate tabletter.

Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for resultater av studier som gjelder kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, og populasjonen som er studert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon (GFR \geq 90 ml/min)

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig. Doseringen bør tilpasses hver enkelt pasient på bakgrunn av pasientens nåværende behandlingsregime, effekt og tolerabilitet ved bruk av anbefalt daglig dose på 10 mg eller 25 mg empagliflozin, uten å overstige maksimal anbefalt dose metformin.

Hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin (enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes)

Hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin alene eller i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, skal anbefalt startdose med Synjardy tilsvare 5 mg empagliflozin to ganger daglig (daglig dose 10 mg) og metformindosen skal være lik den dosen som allerede tas. Hos pasienter som tolererer en total daglig dose på 10 mg empagliflozin og som trenger strengere glykemisk kontroll, kan dosen økes til en total daglig dose på 25 mg empagliflozin. Når Synjardy brukes i kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea og/eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

For pasienter som går over fra separate tabletter med empagliflozin og metformin

Pasienter som går over fra separate tabletter med empagliflozin (total daglig dose 10 mg eller 25 mg) og metformin til Synjardy, bør få samme daglige dose med empagliflozin og metformin som allerede tas eller den nærmeste behandlingsmessig riktige dosen av metformin.

For de ulike dosene av metformin er Synjardy tilgjengelig i styrker på 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid, 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid, 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid, og 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon anbefales ikke.

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Dersom ingen passende styrke av Synjardy er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

Tabell 1: Dosering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Maksimal daglig dose er 25 mg.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Empagliflozin bør ikke startes opp. Doseringen bør justeres til eller holdes på en maksimal daglig dose på 10 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Empagliflozin anbefales ikke.
< 30	Metformin er kontraindisert.	Empagliflozin anbefales ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet må ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre

På grunn av virkningsmekanismen vil nedsatt nyrefunksjon gi redusert glykemisk effekt av empagliflozin. Siden metformin skiller ut via nyrene og eldre pasienter er mer tilbøyelige til å ha nedsatt nyrefunksjon, bør Synjardy brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Overvåking av nyrefunksjonen er nødvendig for å hjelpe til med å forebygge metforminassosiert melkesyreacidose, spesielt hos eldre pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Hos pasienter over 75 år bør det tas hensyn til en økt risiko for volumdepleksjon (se pkt. 4.4 og 4.8). På grunn av begrenset terapeutisk erfaring med empagliflozin hos pasienter over 85 år, anbefales ikke initiering av behandling hos denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av Synjardy hos barn og ungdom fra 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Synjardy skal tas to ganger daglig sammen med måltid for å redusere gastrointestinale bivirkninger assosiert med metformin. Alle pasienter bør fortsette den vanlige dietten med et jevnt fordelt inntak av karbohydrater i løpet av dagen. Overvektige pasienter bør fortsette sin kalorifattige diett.

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør den tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbelt dose til samme tid. I såfall bør den glemte dosen utelates.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk pre-koma
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min)
- Akutte tilstander med potensiale for å endre nyrefunksjonen, som: dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk
- Sykdom som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom) som: dekompensert hjertesvikt, respirasjonssvikt, nylig hjerteinfarkt, sjokk
- Nedsatt leverfunksjon, akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Synjardy skal ikke brukes hos pasienter med diabetes type 1.

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av empagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med empagliflozin skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med empagliflozin gjenopptas så snart pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha høyere risiko for DKA inkluderer pasienter med lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. diabetes type 2-pasienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmere hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av empagliflozin hos pasienter med diabetes type 1 er ikke fastslått, og empagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med diabetes type 1 som behandles med SGLT2-hemmere.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis.

Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskeltremor, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Synjardy er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3.

Hjertefunksjon

Pasienter med hjertesvikt har større risiko for hypoksi og nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt kan Synjardy brukes med regelmessig monitorering av hjerte- og nyrefunksjonen. For pasienter med akutt og ustabil hjertesvikt er Synjardy kontraindisert på grunn av metforminkomponenten (se pkt. 4.3).

Leverskade

Det er rapportert om tilfeller av leverskade med empagliflozin i kliniske studier. En årsakssammenheng mellom empagliflozin og leverskader har ikke blitt fastslått.

Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Risiko for volumdepleksjon

Basert på virkningsmekanismen til SGLT2-hemmere, kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri føre til en beskjeden reduksjon i blodtrykket (se pkt. 5.1). Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter hvor et empagliflozin-indusert blodtrykksfall kan utgjøre en risiko, som hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter over 75 år.

Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom), anbefales nøye overvåking av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmålinger, laboratorieprøver inkludert hematokrit) og elektrolytter hos pasienter som får Synjardy. Midlertidig avbrudd i behandlingen med Synjardy bør vurderes inntil væsketapet er korrigert.

Urinveisinfeksjoner

I en samlet analyse av placebokontrollerte, dobbeltblinde studier av 18 til 24 ukers varighet, var den samlede frekvensen av urinveisinfeksjon rapportert som bivirkning høyere hos pasienter behandlet med empagliflozin 10 mg som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med pasienter behandlet med placebo eller empagliflozin 25 mg som tilleggsbehandling til metformin (se pkt. 4.8). Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert alvorlige urinveisinfeksjoner, pyelonefritt eller urosepsis) forekom med en lignende frekvens hos pasienter behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo. Et midlertidig avbrudd i behandlingen bør likevel vurderes hos pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner.

Amputasjoner av underekstremiteter

Økt forekomst av amputasjoner av underekstremiteter (hovedsakelig tær) er sett i pågående langtidsstudier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en klasseeffekt. Som for alle diabetespasienter er det viktig å veilede pasienter om rutinemessig forebyggende fotpleie.

Økt hematokrit

Økt hematokrit ble observert ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8).

Eldre

Effekten av empagliflozin på utskillelse av glukose i urin er forbundet med osmotisk diurese, som kan påvirke væskebalansen. Pasienter over 75 år kan ha økt risiko for volumdepleksjon. Særlig oppmerksomhet bør derfor gis til voluminntaket deres når legemidler som gis i tillegg kan føre til volumdepleksjon (f.eks. diuretika, ACE-hemmere). Terapeutisk erfaring hos pasienter over 85 år er begrenset. Det er ikke anbefalt å initiere behandling med empagliflozin i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Hjertesvikt

Erfaring med New York Heart Association (NYHA) klasse I-II er begrenset, og det er ingen erfaring fra kliniske studier med empagliflozin i NYHA klasse III-IV. I EMPA-REG OUTCOME studien var 10,1 % av pasientene rapportert å ha hjertesvikt ved baseline. Reduksjonen i kardiovaskulær død hos disse pasientene var konsistent med funnet i hele studiepopulasjonen.

Laboratorievurderinger av urin

På grunn av virkningsmekanismen vil pasienter som tar Synjardy teste positivt for glukose i urinen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av flere doser empagliflozin og metformin endrer ikke farmakokinetikken til verken empagliflozin eller metformin vesentlig hos friske personer.

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført for Synjardy. Følgende utsagn avspeiler tilgjengelig informasjon om de enkelte virkestoffene.

Empagliflozin

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Siden Synjardy inneholder empagliflozin kan den øke den diuretiske effekten av tiazid og loop-diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Insulin og insulinsekretagoger

Insulin og insulinsekretagoger, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose av insulin eller en insulinsekretagog være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når de brukes i kombinasjon med empagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på empagliflozin

In vitro-data tyder på at empagliflozin primært metaboliseres ved glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronosyltransferasene UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7 hos mennesker. Empagliflozin er substrat for de humane opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Empagliflozin er substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistent protein (BCRP).

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hemmer av UGT-enzymene og OAT3, resulterte i 26 % økning i den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) av empagliflozin og 53 % økning i arealet under tid/konsentrasjon-kurven (AUC). Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Effekten av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig medisinerings med kjente induktorer av UGT-enzymene bør unngås på grunn av en potensiell risiko for redusert effekt.

En interaksjonsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste at C_{max} for empagliflozin økte med 15 % og AUC økte med 59 % etter samtidig administrering. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin resulterte i en økning på 75 % i C_{max} og en økning på 35 % i AUC for empagliflozin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Empagliflozin-eksponeringen var den samme med og uten samtidig administrering av verapamil, en P-gp-hemmer, noe som tyder på at hemming av P-gp ikke har en klinisk relevant effekt på empagliflozin.

Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke ble påvirket av samtidig administrering med metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid.

Effekter av empagliflozin på andre legemidler

Empagliflozin verken hemmer, inaktiverer eller inducerer CYP450-isoformer, basert på *in vitro*-studier. Empagliflozin hemmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Legemiddelinteraksjoner som involverer de viktigste CYP450-isoformene og UGT-isoformene, empagliflozin og samtidig administrerte substrater av disse enzymene anses derfor som lite sannsynlig.

Empagliflozin hemmer ikke P-gp ved terapeutiske doser. Basert på *in vitro*-studier er det lite sannsynlig at empagliflozin vil forårsake interaksjoner med legemidler som er P-gp substrater. Samtidig administrering av digoksin, et P-gp substrat, med empagliflozin resulterte i 6 % økning i AUC og 14 % økning i C_{max} for digoksin. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante.

Empagliflozin hemmer ikke humane opptakstransportører som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner og derfor er legemiddelinteraksjoner med substrater av disse opptakstransportørene lite sannsynlig.

Interaksjonsstudier utført med friske frivillige tyder på at empagliflozin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Kationiske legemidler

Kationiske stoffer som elimineres ved renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved å konkurrere om vanlige renale tubulære transportsystemer.

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinasjon som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Glukokortikoider (administrert systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har egen hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres og blodsuktermålinger bør gjøres hyppigere, spesielt ved oppstart av behandling med slike legemidler. Om nødvendig må dosen av det antihyperglykemiske legemidlet justeres i løpet av behandlingen med det andre legemidlet og ved seponering.

Insulin og insulinsekretagoger

Insulin og insulinsekretagoger, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose av insulin eller en insulinsekretagog være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når de brukes i kombinasjon med metformin (se pkt. 4.2 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data fra bruk av dette legemidlet eller empagliflozin hos gravide kvinner. Dyrestudier viser at empagliflozin krysser placenta i en svært begrenset grad i senere del av graviditeten, men indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til tidlig fosterutvikling. Studier på dyr har imidlertid vist negative effekter på postnatal utvikling. En begrenset mengde data antyder at bruk av metformin hos gravide kvinner ikke er assosiert med økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med kombinasjonen empagliflozin og metformin eller metformin som monoterapi har vist reproduksjonstoksisitet kun ved høyere doser metformin (se pkt. 5.3).

Når pasienten planlegger graviditet, og i løpet av graviditeten, anbefales det å ikke behandle diabetes med dette legemidlet, men å bruke insulin for å holde nivået av glukose i blodet så nær normalt som mulig. Dette gjøres for å redusere risikoen for fostermisdannelser som er assosiert med unormale nivåer av glukose i blodet.

Amming

Metformin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt har blitt påvist hos nyfødte/spedbarn til behandlede mødre som ammer. Det foreligger ingen data på utskillelse av empagliflozin i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av empagliflozin og metformin i melk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Dette legemidlet bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ikke gjort studier om effekten av dette legemidlet eller empagliflozin på human fertilitet. Dyrestudier med empagliflozin og metformin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Synjardy har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør rådes til å utvise forsiktighet for å unngå hypoglykemi under kjøring og bruk av maskiner, spesielt når Synjardy brukes i kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 12245 pasienter med diabetes type 2 ble behandlet i kliniske studier for å evaluere sikkerheten av empagliflozin som tilleggsbehandling til metformin, hvorav 8199 pasienter ble behandlet med empagliflozin som tilleggsbehandling til metformin enten alene eller i tillegg til sulfonylurea, pioglitazon eller insulin.

Placebokontrollerte, dobbeltblinde studier med 18 til 24 ukers eksponering inkluderte 3456 pasienter, hvorav 1271 ble behandlet med 10 mg empagliflozin som tilleggsbehandling til metformin og 1259 med empagliflozin 25 mg som tilleggsbehandling til metformin. De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hypoglykemi i kombinasjon med insulin og/eller sulfonylurea, urinveisinfeksjoner, genitale infeksjoner og økt vannlating (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Det ble ikke identifisert noen tilleggsbivirkninger i kliniske studier med empagliflozin som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med bivirkningene av de enkelte komponentene.

Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Bivirkningene er nevnt etter absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Bivirkninger rapportert i placebokontrollerte studier.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner ^{1,2} Urinveisinfeksjon ^{1,2}			
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hypoglykemi (ved samtidig bruk med sulfonylurea eller insulin) ¹	Tørste ²		Diabetisk ketoacidose ^{e,a,b}	Melkesyreacidose ³ VitaminB12-mangel ^{3,4}
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Smaksforandringer ³			
<i>Karsykdommer</i>			Volumdepleksjon ^{1,2}		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Gastrointestinale symptomer ^{3,5}				
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>					Unormale leverfunksjonsprøver ³ Hepatitt ³
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Pruritus (generell) ^{2,3}			Erytem ³ Urtikaria ³
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Økt urinering ^{1,2}	Dysuri ²		
<i>Undersøkelser</i>		Økte serumlipider ^{2,c}	Økt serumkreatinin/ redusert glomerulær filtrasjonsrate ¹ Økt hematokrit ^{2,d}		

¹For ytterligere informasjon, se underpunktene nedenfor

² Identifiserte bivirkninger av empagliflozin som monoterapi

³ Identifiserte bivirkninger av metformin som monoterapi

⁴ Langtidsbehandling med metformin har blitt assosiert med en reduksjon i absorpsjon av vitamin B12, som meget sjelden kan føre til klinisk signifikant mangel på vitamin B12 (f.eks. megaloblastisk anemi)

⁵ Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt appetitt inntreffer hyppigst i starten av behandlingen, og løser seg spontant i de fleste tilfeller.

^a hentet fra erfaring etter markedsføring

^b se pkt. 4.4

^c Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg mot placebo, var for total kolesterol 5,0 % og 5,2 % mot 3,7 %; HDL-kolesterol 4,6 % og 2,7 % mot -0,5 %; LDL-kolesterol 9,1 % og 8,7 % mot 7,8 %; triglycerider 5,4 % og 10,8 % mot 12,1 %.

^d Gjennomsnittlig endring fra baseline for hematokrit var 3,6 % og 4,0 % for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg, sammenlignet med 0 % for placebo. I EMPA-REG Outcome-studien gikk hematokritverdiene tilbake mot baselineverdiene etter en oppfølgingsperiode på 30 dager etter endt behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

Frekvensen av hypoglykemi hadde sammenheng med bakgrunnsbehandlingen i de respektive studiene og var den samme for empagliflozin og placebo som for tilleggsbehandling til metformin, for tilleggsbehandling til linagliptin og metformin, for kombinasjonen empagliflozin og metformin hos behandlingsnaive pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og metformin i monoterapi, og som tillegg til standard behandling. Det ble observert økt hyppighet når empagliflozin ble gitt som tilleggsbehandling til metformin og sulfonylurea (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 % og placebo: 8,4 %), eller som tilleggsbehandling til metformin og insulin (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 % og placebo; 34,7 %).

Alvorlig hypoglykemi (hendelser som krevde assistanse)

Den totale hyppigheten av pasienter med tilfeller av alvorlig hypoglykemi var lav (< 1 %) og lik for empagliflozin og placebo som tilleggsbehandling til metformin, og for kombinasjonen empagliflozin og metformin hos behandlingsnaive pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med empagliflozin og metformin i monoterapi, og som tillegg til standard behandling. Alvorlig hypoglykemi inntraff hos 0,5 %, 0 % og 0,5 % av pasientene behandlet med henholdsvis empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg og placebo som tilleggsbehandling til metformin og insulin. Ingen pasienter opplevde alvorlig hypoglykemi ved samtidig bruk av metformin og sulfonylurea og som tilleggsbehandling til linagliptin og metformin.

Urinveisinfeksjon

Samlet hyppighet av urinveisinfeksjon rapportert som en bivirkning var høyere hos metforminbehandlede pasienter som fikk empagliflozin 10 mg (8,8 %) sammenlignet med empagliflozin 25 mg (6,6 %) eller placebo (7,8 %). Som for placebo ble urinveisinfeksjon rapportert hyppigere for empagliflozin hos pasienter med tidligere kronisk eller tilbakevendende urinveisinfeksjoner. Intensiteten (mild, moderat, alvorlig) av urinveisinfeksjon var den samme som for placebo. Tilfeller av urinveisinfeksjon ble rapportert hyppigere for 10 mg empagliflozin sammenlignet med placebo hos kvinnelige pasienter, men ikke for 25 mg empagliflozin. Hyppighetene av urinveisinfeksjoner var lave hos mannlige pasienter og balansert på tvers av behandlingsgrupper.

Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med metformin som fikk 10 mg empagliflozin (4,0 %) og 25 mg empagliflozin (3,9 %) sammenlignet med placebo (1,3 %), og ble rapportert hyppigere for empagliflozin sammenlignet med placebo hos kvinnelige pasienter. Forskjellen i hyppighet var mindre uttalt hos mannlige pasienter. De genitale infeksjonene var av mild eller moderat intensitet, ingen var av alvorlig intensitet.

Økt urinering

Som forventet av virkningsmekanismen ble økt urinering (inkludert pollakisuri, polyuri og nokтури) observert hyppigere hos pasienter behandlet med metformin som fikk empagliflozin 10 mg (3,0 %) og empagliflozin 25 mg (2,9 %) sammenlignet med placebo (1,4 %) som tilleggsbehandling til metforminbehandling. Økt urinering var for det meste av mild eller moderat intensitet. Hyppigheten av rapportert nokтури var sammenlignbar for placebo og empagliflozin (< 1 %).

Volumdepleksjon

Samlet hyppighet av volumdepleksjon (inkludert de forhåndsdefinerte begrepene redusert blodtrykk (ambulerende), redusert systolisk blodtrykk, dehydrering, hypotensjon, hypovolemi, ortostatisk hypotensjon og synkope) hos pasienter behandlet med metformin og som fikk empagliflozin var lav: 0,6 % for 10 mg empagliflozin, 0,3 % for 25 mg empagliflozin og 0,1 % for placebo. Effekten av empagliflozin på utskillelse av glukose i urin er assosiert med osmotisk diurese, som kan påvirke væskebalansen hos pasienter over 75 år. Hos pasienter ≥ 75 år har det blitt rapportert volumdepleksjon hos en pasient som ble behandlet med 25 mg empagliflozin som tilleggsbehandling til metforminbehandling.

Økt serumkreatinin/ redusert glomerulær filtrasjonsrate

Den totale hyppigheten av pasienter med økt serumkreatinin og redusert glomerulær filtrasjonsrate var tilsvarende for empagliflozin og placebo som tilleggsbehandling til metformin (økt serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,5 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %, og redusert glomerulær filtrasjonsrate: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,2 %). Initial økning i kreatinin og initial reduksjon i estimert glomerulær filtrasjonsrate hos pasienter behandlet med empagliflozin som tillegg til metformin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling eller reversibel etter seponering av behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Empagliflozin

I kontrollerte kliniske studier oppstod ikke tegn på toksisitet ved enkelt doser på opptil 800 mg empagliflozin (tilsvarende 32 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) hos friske frivillige eller ved flere daglige doser på opptil 100 mg empagliflozin (tilsvarende 4 ganger den høyeste anbefalte daglige dosen) hos pasienter med type 2 diabetes. Empagliflozin økte utskillelsen av glukose i urin, som førte til en økning i urinvolumet. Den observerte økningen i urinvolum var ikke doseavhengig og er ikke klinisk relevant. Det er ingen erfaring med doser over 800 mg hos mennesker.

Metformin

Hypoglykemi har ikke blitt sett med metformindoser på opptil 85 g, selv om melkesyreacidose har inntruffet under slike forhold. Høy overdose av metformin eller ledsagende økt risiko kan føre til melkesyreacidose. Melkesyreacidose er en medisinsk nødsituasjon og må behandles på sykehus.

Behandling

Ved overdosering bør behandling initieres i henhold til pasientens kliniske status. Den mest effektive måten å fjerne laktat og metformin på er ved hemodialyse. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD20

Virkningsmekanisme

Synjardy kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes type 2: empagliflozin, en hemmer av natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2), og metforminhydroklorid, et medlem av biguanidklassen.

Empagliflozin

Empagliflozin er en reversibel, potent (IC_{50} av 1,3 nmol) og selektiv, kompetitiv hemmer av SGLT2. Empagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport inn i perifert vev og er 5000 ganger mer selektiv for SGLT2 versus SGLT1, den viktigste transportøren som er ansvarlig for glukoseabsorpsjon i tarmen. SGLT2 uttrykkes i stor grad i nyrene, mens uttrykking i annet vev er fraværende eller svært lav. SGLT2 er hovedtransportør, ansvarlig for reabsorpsjonen av glukose fra det glomerulære filtratet tilbake inn i sirkulasjon. Hos pasienter med diabetes type 2 og hyperglykemi filtreres og reabsorberes en større mengde glukose.

Empagliflozin forbedrer glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Glukosemengden som fjernes av nyrene gjennom denne glukoseutskillende mekanismen avhenger av blodglukosekonsentrasjonen og GFR. Hemming av SGLT2 blant pasienter med diabetes type 2 med hyperglykemi øker glukoseutskillelsen i urinen. Oppstart av empagliflozin øker i tillegg utskillelse av natrium hvilket gir en osmotisk diurese som fører til redusert intravaskulært volum.

Hos pasienter med diabetes type 2, økte utskillelse av glukose i urin umiddelbart etter den første dosen med empagliflozin og vedvarte gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer. Den økte utskillelsen av glukose i urin ble opprettholdt gjennom en 4 uker lang behandlingsperiode, og gjennomsnittet var omtrent 78 g/dag med empagliflozin 25 mg. Økt utskillelse av glukose i urin resulterte i en umiddelbar reduksjon i glukosenivået i plasma hos pasienter med diabetes type 2.

Empagliflozin forbedrer både fastende og postprandialt glukosenivå i plasma. Virkningsmekanismen av empagliflozin er uavhengig av betacellefunksjon og insulin, og dette bidrar til en lav risiko for hypoglykemi. Forbedring av surrogatmarkører for betacellefunksjon, inkludert HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), ble observert. Kaloritap i forbindelse med glukoseutskillelse i urin, forbindes i tillegg med tap av kroppsfett og vektreduksjon. Glukosurien observert med empagliflozin ledsages av mild diurese som kan bidra til vedvarende og moderat blodtrykksreduksjon. Glukosurien, natriuresen og den osmotiske diuresen observert med empagliflozin kan bidra til forbedringen av kardiovaskulære resultater.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemiske effekter, som senker både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi.

Metformin har 3 mulige virkningsmekanismer:

- reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen,
- ved å øke insulinsensitiviteten og bedre perifert opptak og utnyttelse av glukose i muskel,
- og ved å forsinke intestinal absorpsjon av glukose.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten hos alle kjente typer membranglukosetransportører (GLUTer).

Metformin har gunstige effekter på lipidmetabolismen hos mennesker, uavhengig av legemidlets effekt på glykemi. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels og lengre varighet: Metformin reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Både forbedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en integrert del av behandlingen av diabetes type 2.

Glykemisk effekt og kardiovaskulære resultater har blitt undersøkt hos totalt 10 366 pasienter med diabetes type 2 som ble behandlet i 9 dobbeltblinde, placebokontrollerte eller aktivt kontrollerte kliniske studier av minst 24 ukers varighet. 2950 pasienter fikk empagliflozin 10 mg og 3701 fikk empagliflozin 25 mg som tilleggsbehandling til metformin. Av disse ble 266 eller 264 pasienter behandlet med henholdsvis empagliflozin 10 mg eller 25 mg som tilleggsbehandling til metformin pluss insulin.

Behandling med empagliflozin i kombinasjon med metformin med eller uten andre antidiabetiske legemidler (pioglitazon, sulfonylurea, DPP-4-hemmere og insulin), førte til klinisk relevante forbedringer av HbA1c, fastende plasmaglukose (FPG), kroppsvekt og systolisk og diastolisk blodtrykk. Administrering av empagliflozin 25 mg førte til at en høyere andel av pasientene oppnådde et HbA1c-mål på mindre enn 7 % og færre pasienter trengte tillegg av ytterligere blodsukkersenkende behandling sammenlignet med empagliflozin 10 mg og placebo. Ved behandling med empagliflozin hos pasienter over 75 år ble det observert numerisk lavere reduksjoner i HbA1c. Høyere HbA1c ved baseline ble forbundet med større reduksjon i HbA1c. I tillegg reduserte empagliflozin som tillegg til standard behandling kardiovaskulær mortalitet hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom.

Empagliflozin som tilleggsbehandling til metformin, sulfonylurea, pioglitazon

Empagliflozin som tilleggsbehandling til metformin, metformin og sulfonylurea, eller pioglitazon og metformin førte til statistisk signifikante reduksjoner ($p < 0,0001$) i HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (Tabell 3). Det førte også til en klinisk relevant reduksjon i FPG (fastende plasma-glukose) og systolisk og diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebo.

I den dobbeltblinde placebokontrollerte forlengelsen av disse studiene, ble reduksjon av HbA1c, kroppsvekt og blodtrykk opprettholdt frem til uke 76.

Tabell 3: Effektresultater av 24 ukers placebokontrollerte studier

Tillegg til metforminbehandling^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	7,90	7,94	7,86
Endring fra baseline ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	79,73	81,59	82,21
Endring fra baseline ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
SBT (mmHg)²			
Baseline (gjennomsnitt)	128,6	129,6	130,0
Endring fra baseline ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Tillegg til metformin og sulfonylureabehandling^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,15	8,07	8,10
Endring fra baseline ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	76,23	77,08	77,50
Endring fra baseline ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)

N	225	225	216
SBT (mmHg)²			
Baseline (gjennomsnitt)	128,8	128,7	129,3
Endring fra baseline ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Tillegg til pioglitazon + metforminbehandling^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,15	8,07	8,10
Endring fra baseline ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Kroppsvekt (kg)			
Baseline (gjennomsnitt)	79,45	79,44	80,98
Endring fra baseline ¹	0,40	-1,74	-1,59
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
SBT (mmHg)^{2,3}			
Baseline (gjennomsnitt)	125,5	126,3	126,3
Endring fra baseline ¹	0,8	-3,5	-3,3
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling.

^b Analyse av undergrupper av pasienter med tilleggsbehandling med metformin (FAS, LOCF).

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans som en del av den sekvensielt bekreftende testprosedyren

³ LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling

* p-verdi < 0,0001

** p-verdi < 0,01

Empagliflozin i kombinasjon med metformin hos behandlingsnaive pasienter

En studie med faktorielt design over 24 uker ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av empagliflozin hos behandlingsnaive pasienter. Behandling med empagliflozin i kombinasjon med metformin (5 mg/500 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/500 mg og 12,5 mg/1000 mg to ganger daglig) gav statistisk signifikante forbedringer i HbA1c (Tabell 4), og førte til større reduksjon i FPG (sammenlignet med komponentene i monoterapi) og kroppsvekt (sammenlignet med metformin).

Tabell 4: Effektresultater ved 24 uker, hvor empagliflozin i kombinasjon med metformin er sammenlignet med komponentene i monoterapi^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ingen Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ingen Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Baseline (gjennomsnitt)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Endring fra baseline ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Sammenlignet med empa (95% KI) 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)			
Sammenlignet med met (95% KI) 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 = metformin; empa = empagliflozin

¹ gjennomsnitt justert for baselineverdi

^a Analysene ble utført på fullt analysesett (FAS) ved bruk av en «observed cases» (OC) tilnærming

^b Administrert som to likt fordelte doser daglig når det ble gitt sammen med metformin.

^c Administrert som to likt fordelte doser daglig

*p≤0.0062 for HbA1c

Empagliflozin hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin

Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin 5 mg, resulterte behandling med både 10 mg og 25 mg empagliflozin i statistisk signifikante (p<0,0001) reduksjoner i HbA1c og kroppsvekt sammenlignet med placebo (Tabell 5). I tillegg førte det til klinisk betydelige reduksjoner i FPG, systolisk og diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebo.

Tabell 5: Effektresultater for en 24 ukers placebo-kontrollert studie hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og linagliptin 5 mg

Tilleggsbehandling til metformin og linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Baseline (gjennomsnitt)	7,96	7,97	7,97
Endring fra baseline ¹	0,14	-0,65	-0,56
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pasienter (%) som oppnår HbA1c <7 % med baseline HbA1c ≥7 %²			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Kroppsvekt (kg)³			
Baseline (gjennomsnitt)	82,3	88,4	84,4
Endring fra baseline ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Baseline (gjennomsnitt)	130,1	130,4	131,0
Endring fra baseline ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Forskjell fra placebo (95 % KI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans, ikke del av sekvensiell testprosedyre for sekundærendepunktene

³ MMRM-modell på FAS (OC) inkluderte baseline HbA1c, baseline eGFR (MDRD), geografisk region, besøk, behandling, og behandling ved besøksinteraksjon. For vekt var baselinevekt inkludert.

⁴ MMRM-modell inkluderte baseline SBP og baseline HbA1c som lineær(e) kovariabel(er), og baseline eGFR, geografisk region, behandling, besøk, og besøk ved behandlingsinteraksjon som faste effekter.

⁵ Pasienter som var randomisert til placebogruppen fikk placebo pluss 5 mg linagliptin med metformin som bakgrunn

⁶ Pasienter som var randomisert til gruppene med empagliflozin 10 mg eller 25 mg, fikk 10 mg eller 25 mg empagliflozin og 5 mg linagliptin med metformin som bakgrunn

* p-value <0,0001

Reduksjonen fra baseline i HbA1c i en forhåndsdefinert undergruppe pasienter med baseline HbA1c større eller lik 8,5 % var -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg ved 24 uker (p<0,0001) sammenlignet med placebo.

24 måneders data for empagliflozin, som tilleggsbehandling til metformin, sammenlignet med glimepirid

I en studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av empagliflozin 25 mg versus glimepirid (opptil 4 mg per dag) hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på metformin alene, førte daglig behandling med empagliflozin til en større reduksjon av HbA1c (Tabell 6) og en klinisk relevant reduksjon av FPG, sammenlignet med glimepirid. Empagliflozin gitt daglig førte til en statistisk signifikant reduksjon av kroppsvekt, systolisk og diastolisk blodtrykk og en statistisk signifikant lavere andel av pasienter med hypoglykemiske hendelser sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin, 24,2 % for glimepirid, p< 0,0001).

Tabell 6: Effektresultater ved uke 104 i en aktivt kontrollert studie som sammenlignet empagliflozin med glimepirid som tillegg til metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	7,92	7,92
Endring fra baseline ¹	-0,66	-0,55
Forskjell fra glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	82,52	83,03
Endring fra baseline ¹	-3,12	1,34
Forskjell fra glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
SBT (mmHg)³		
Baseline (gjennomsnitt)	133,4	133,5
Endring fra baseline ¹	-3,1	2,5
Forskjell fra glimepirid ¹ (97,5 % KI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Fullt analysesett (FAS) ved bruk av LOCF (last observation carried forward) før ytterligere blodsukkersenkende behandling

^b Opptil 4 mg glimepirid

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans som en del av den sekvensielt bekreftende testprosedyren

³ LOCF, verdier etter ytterligere blodtrykkssenkende behandling

* p-verdi < 0,0001 for ikke-inferioritet og p-verdi = 0,0153 for superioritet

** p-verdi < 0,0001

Tillegg til insulinbehandling

Empagliflozin som tilleggsbehandling til daglig flerdosebehandling med insulin

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tilleggsbehandling til daglig flerdosebehandling med insulin med samtidig metforminbehandling ble evaluert i en 52 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Under de første 18 ukene og de siste 12 ukene ble insulindosen holdt stabil, mens den mellom uke 19 og 40 ble justert for å oppnå preprandialt glukosenivå < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], og postprandialt glukosenivå < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

Empagliflozin ga en statistisk signifikant forbedring av HbA1c ved uke 18 sammenlignet med placebo (Tabell 7).

Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c og insulinsparende effekt ved uke 52 sammenlignet med placebo og en reduksjon i kroppsvekt.

Tabell 7: Effektresultater ved uke 18 og 52 i en placebokontrollert studie av empagliflozin som tilleggshandling til daglig flerdosebehandling med insulin med samtidig metforminbehandling

	Placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) ved uke 18^a			
Baseline (gjennomsnitt)	8,29	8,42	8,29
Endring fra baseline ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) ved uke 52^b			
Baseline (gjennomsnitt)	8,26	8,43	8,38
Endring fra baseline ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Pasienter (%) som oppnådde HbA1c < 7 % med baseline HbA1c ≥ 7 % ved uke 52^{b,2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insulindose (IE/dag) ved uke 52^{b,3}			
Baseline (gjennomsnitt)	91,01	91,77	90,22
Endring fra baseline ¹	12,84	0,22	-2,25
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Kroppsvekt (kg) ved uke 52^b			
Baseline (gjennomsnitt)	97,78	98,86	94,93
Endring fra baseline ¹	0,42	-2,47	-1,94
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Analyse av undergrupper av pasienter med tilleggshandling med metformin (FAS, LOCF)

^b Analyse av undergrupper av pasienter med tilleggshandling med metformin (PPS, LOCF)

¹ Gjennomsnitt justert for baselineverdi

² Ikke evaluert for statistisk signifikans som en del av den sekvensielt bekreftende testprosedyren

³ Uke 19–40: målrettet insulinbehandling for å oppnå forhåndsdefinerte målnivå for glukose (preprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* p-verdi ≤ 0,0005

** p-verdi < 0,005

Empagliflozin som tillegg til basalinsulin

Effekt og sikkerhet av empagliflozin som tilleggshandling til basalinsulin med samtidig metforminbehandling ble evaluert i en 78 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. Under de første 18 ukene ble insulindosen holdt stabil, men ble justert for å oppnå FPG < 110 mg/dl i de påfølgende 60 ukene.

Empagliflozin ga en statistisk signifikant forbedring av HbA1c ved uke 18. En større andel pasienter som ble behandlet med empagliflozin og med en baseline på HbA1c ≥ 7,0 % oppnådde et HbA1c-mål på < 7 % sammenlignet med placebo (Tabell 8).

Reduksjonen i HbA1c og insulinsparingseffekten av empagliflozin ble opprettholdt ved uke 78. I tillegg førte empagliflozin til en reduksjon i FPG, kroppsvekt og blodtrykk.

Tabell 8: Effektresultater ved uke 18 og 78 i en placebokontrollert studie av empagliflozin som tilleggshandling til basalinsulin med metformin^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) ved uke 18			
Baseline (gjennomsnitt)	8,02	8,21	8,35
Endring fra baseline ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) ved uke 78			
Baseline (gjennomsnitt)	8,03	8,24	8,29
Endring fra baseline ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Basalinsulindose (IE/dag) ved uke 78			
Baseline (gjennomsnitt)	49,61	47,25	49,37
Endring fra baseline ¹	4,14	-2,07	-0,28
Forskjell fra placebo ¹ (97,5 % KI)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Analyse av undergruppe av fullt analysesett (FAS) for pasienter med tilleggshandling med metformin - Fullførere brukte LOCF (last observation carried forward) for ytterligere blodsukkersenkende behandling

¹ gjennomsnitt justert for baselineverdi

* p-verdi < 0,0001

** p-verdi ≤ 0,025

Empagliflozin og linagliptin som tilleggshandling til metformin

I en dobbeltblind studie med pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll, viste en 24-ukers behandling med begge doser av empagliflozin og linagliptin som tilleggshandling til metforminbehandling statistisk signifikante ($p < 0,0001$) reduksjoner i HbA1c (endring fra baseline på -1,08 % for empagliflozin 10 mg pluss linagliptin 5 mg, -1,19 % for empagliflozin 25 mg pluss linagliptin 5 mg, -0,70 % for linagliptin 5 mg). Begge doser av empagliflozin pluss linagliptin 5 mg viste statistisk signifikante reduksjoner i FPG og blodtrykk sammenlignet med linagliptin 5 mg. Begge doser ga tilsvarende statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt, uttrykt i kg og prosentvis endring. En større andel pasienter med en baseline på HbA1c $\geq 7,0$ % som ble behandlet med empagliflozin pluss linagliptin, oppnådde et HbA1c-mål på < 7 % sammenlignet med linagliptin 5 mg. Klinisk relevante reduksjoner i HbA1c ble opprettholdt i 52 uker.

Empagliflozin to ganger daglig versus én gang daglig som tilleggshandling til metforminbehandling

Effekt og sikkerhet av empagliflozin to ganger daglig versus én gang daglig (daglig dose på 10 mg og 25 mg) som tilleggshandling hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin som monoterapi, ble evaluert i en 16 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie. All behandling med empagliflozin førte til statistisk signifikante reduksjoner i HbA1c fra baseline (totalt gjennomsnitt 7,8 %) etter 16 ukers behandling sammenlignet med placebo. Behandling med empagliflozin to ganger daglig som tilleggshandling til metformin førte til sammenlignbare reduksjoner i HbA1c versus behandling med én dose daglig med en behandlingsforskjell i HbA1c-reduksjoner fra baseline til uke 16 på -0,02 % (95 % KI -0,16, 0,13) for empagliflozin 5 mg to ganger daglig versus 10 mg én gang daglig, og -0,11 % (95 % KI -0,26, 0,03) for empagliflozin 12,5 mg to ganger daglig versus 25 mg én gang daglig.

Kardiovaskulære resultater

Den dobbeltblinde, placebokontrollerte EMPA-REG OUTCOME-studien sammenlignet sammenslåtte doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som tillegg til standard behandling hos pasienter med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom. Totalt ble 7020 pasienter behandlet (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) og fulgt i 3,1 år (median). Gjennomsnittsalderen var 63 år, gjennomsnittet av HbA1c var 8,1 %, og 71,5 % var menn. Ved baseline ble 74 % av pasientene behandlet med metformin, 48 % med insulin, og 43 % med sulfonylurea. Omtrent halvparten av pasientene (52,2 %) hadde en eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m² og 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m².

Ved uke 12 ble det observert en forbedring i det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA1c sammenlignet med baseline på 0,11 % (0,02) for placebogruppen, og 0,65 % (0,02) og 0,71 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg. Etter de første 12 ukene ble glykemisk kontroll optimalisert uavhengig av studiebehandlingen. Derfor ble effekten mindre ved uke 94, med en forbedring av det justerte gjennomsnittet (SE) for HbA1c på 0,08 % (0,02) for placebogruppen, og 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) for gruppene med empagliflozin 10 og 25 mg.

Empagliflozin var overlegen i å redusere det primære, kombinerte endepunktet for kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, eller ikke-fatalt slag, sammenlignet med placebo. Behandlingseffekten ble drevet av en signifikant reduksjon av kardiovaskulær død uten signifikant endring av ikke-fatalt myokardinfarkt, eller ikke-fatalt slag. Reduksjonen av kardiovaskulær død var sammenlignbar for empagliflozin 10 mg og 25 mg (Figur 1) og ble bekreftet ved en generelt forbedret overlevelse (Tabell 9).

Effekten mht. å forhindre kardiovaskulær mortalitet har ikke blitt endelig etablert ved samtidig bruk av DPP-4 hemmere eller hos afroamerikanere fordi disse gruppene var representert i et begrenset utvalg i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Tabell 9: Effekt av behandling for det primære komposittendepunktet, komponentene til dette, og mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Tid til første hendelse av KV død, ikke-fatalt MI, eller ikke-fatalt slag N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio mot placebo (95,02 % KI) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p-verdi for superioritet		0,0382
KV død N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-verdi		<0,0001
Ikke-fatalt MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-verdi		0,2189
Ikke-fatalt slag N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-verdi		0,1638
Mortalitet av alle årsaker N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-verdi		<0,0001
Ikke-KV mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio mot placebo (95 % KI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulær, MI = myokardinfarkt

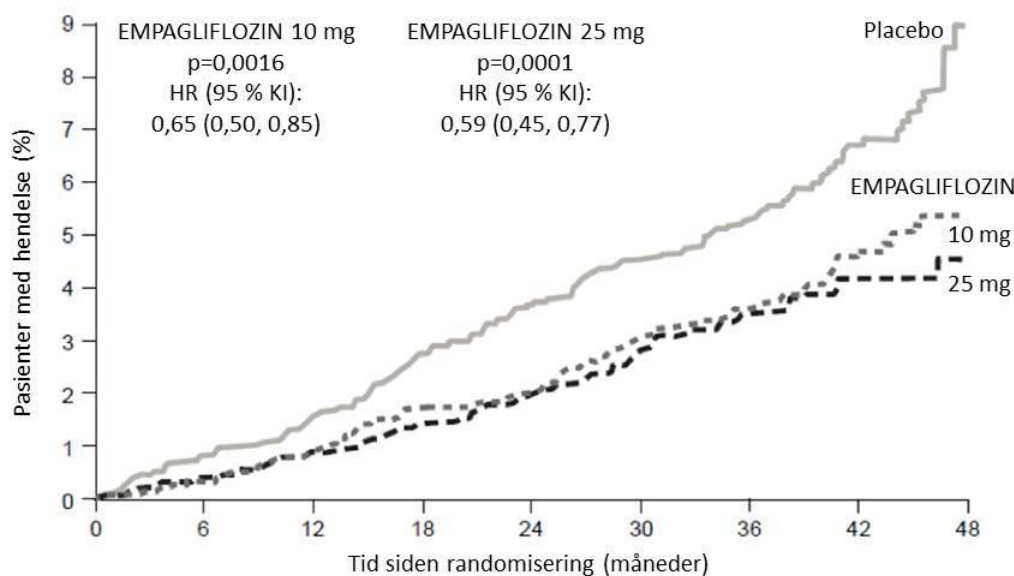
^a Behandlet sett (TS), dvs. pasienter som hadde fått minst en dose av det legemidlet studien omhandler.

^b Sammenslåtte doser av empagliflozin 10 mg og 25 mg

* Fordi data fra studien ble inkludert i en foreløpig analyse, ble et to-sidet 95,02 % konfidensintervall brukt, noe som tilsvarer en p-verdi på mindre enn 0,0498 for signifikans.

Figur 1 Tid til kardiovaskulær død i EMPA-REG OUTCOME-studien

Individuelle empagliflozin-doser mot placebo



	Antall pasienter								
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

2 timers postprandial glukose

Behandling med empagliflozin som tilleggsbehandling til metformin eller metformin pluss sulfonylurea førte til en klinisk relevant forbedring av 2 timers postprandial glukose (matoleransetest) ved 24 uker (tilleggsbehandling til metformin, placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, tillegg til metformin pluss sulfonylurea, placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pasienter med baseline HbA1c $\geq 9\%$

I en forhåndsspesifisert analyse av pasienter med baseline HbA1c $\geq 9,0\%$, førte behandling med empagliflozin 10 mg eller 25 mg som tilleggsbehandling til metformin til statistisk signifikante reduksjoner av HbA1c ved uke 24 (justert gjennomsnittlig endring fra baseline på -1,49 % for empagliflozin 25 mg, -1,40 % for empagliflozin 10 mg, og -0,44 % for placebo).

Kroppsvekt

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 4 placebokontrollerte studier, førte behandling med empagliflozin (68 % av alle pasienter brukte metformin i bunn) til en reduksjon av kroppsvekt sammenlignet med placebo ved uke 24 (-2,04 kg for empagliflozin 10 mg, -2,26 kg for empagliflozin 25 mg og -0,24 kg for placebo) som ble opprettholdt opp til uke 52 (-1,96 kg for empagliflozin 10 mg, -2,25 kg for empagliflozin 25 mg), og 0,16 kg for placebo).

Blodtrykk

Effekt og sikkerhet av empagliflozin ble evaluert i en 12 uker lang dobbeltblind, placebokontrollert studie av pasienter med diabetes type 2 og høyt blodtrykk, som fikk forskjellige antidiabetika og opptil 2 antihypertensive legemidler. Behandling med empagliflozin én gang daglig førte til en statistisk signifikant bedring av HbA1c og 24 timers gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk som vurdert med ambulerende blodtryksregistrering (Tabell 10). Behandling med empagliflozin reduserte sittende SBT og DBT.

Tabell 10: Effektresultater ved uke 12 i en placebokontrollert studie med empagliflozin hos pasienter med diabetes type 2 og ukontrollert blodtrykk^a

	Placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) ved uke 12¹			
Baseline (gjennomsnitt)	7,90	7,87	7,92
Endring fra baseline ²	0,03	-0,59	-0,62
Forskjell fra placebo ¹ (95 % KI) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 timers SBT ved uke 12³			
Baseline (gjennomsnitt)	131,72	131,34	131,18
Endring fra baseline ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Forskjell fra placebo ⁴ (95 % KI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 timers DBT ved uke 12³			
Baseline (gjennomsnitt)	75,16	75,13	74,64
Endring fra baseline ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Forskjell fra placebo ⁵ (95 % KI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Fullt analysesett (FAS)

¹ LOCF, verdier etter ytterligere blodsukkersenkende behandling

² Gjennomsnitt justert for baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

³ LOCF, verdier etter å ha tatt ytterligere blodsukkersenkende behandling eller endring av ytterligere blodtrykkssenkende behandling

⁴ Gjennomsnitt justert for baseline SBT, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

⁵ Gjennomsnitt justert for baseline DBT, baseline HbA1c, baseline eGFR, geografisk region og antall antihypertensive legemidler

* p-verdi < 0,0001

** p-verdi < 0,001

I en forhåndsspesifisert samlet analyse av 4 placebokontrollerte studier førte behandling med empagliflozin (68 % av alle pasienter hadde metformin i bunn) til en reduksjon av systolisk blodtrykk (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) og av diastolisk blodtrykk (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) ved uke 24 som ble opprettholdt frem til uke 52.

Metformin

Den prospektive randomiserte studien (UKPDS) har fastslått den positive langtidseffekten av intensiv blodglukosekontroll ved diabetes type 2. Analyse av resultatene fra overvektige pasienter som fikk metformin etter utilstrekkelig regulering med kosthold alene viste:

- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) versus kosthold alene (43,3 hendelser/1000 pasientår), $p = 0,0023$, og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår), $p = 0,0034$,
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 12,7 hendelser/1000 pasientår, $p = 0,017$),
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår versus kosthold alene (20,6 hendelser/1000 pasientår), $p = 0,011$, og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonylurea og insulin monoterapi (18,9 hendelser/1000 pasientår) ($p = 0,021$),
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 18 hendelser/1000 pasientår, ($p = 0,01$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Synjardy i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diabetes type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Synjardy

Resultatene av bioekvivalensstudier med friske personer viste at Synjardy (empagliflozin/metforminhydroklorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg, og 12,5 mg/1000 mg kombinasjonstabletter er bioekvivalente til samtidig administrering av tilsvarende doser empagliflozin og metformin som individuelle tabletter.

Administrering av empagliflozin/metformin 12,5 mg/1000 mg etter inntak av mat resulterte i en reduksjon på 9 % i AUC og en reduksjon på 28 % i C_{max} for empagliflozin, sammenlignet med fastende tilstand. For metformin ble AUC redusert med 12 % og C_{max} med 26 % sammenlignet med fastende tilstand. Den observerte effekten av mat på empagliflozin og metformin ansees å ikke være klinisk relevant. Siden metformin bør tas i forbindelse med måltid, bør imidlertid også Synjardy gis sammen med mat.

Følgende utsagn avspeiler de farmakokinetiske egenskapene til de enkelte virkestoffene i Synjardy.

Empagliflozin

Absorpsjon

Farmakokinetikken til empagliflozin er nøye beskrevet hos friske frivillige og pasienter med diabetes type 2. Etter oral administrering ble empagliflozin raskt absorbert og maksimal plasmakonsentrasjon forekom ved en median t_{max} på 1,5 timer etter inntak. Deretter sank plasmakonsentrasjonen på en bifasisk måte med en rask distribusjonsfase og en relativt langsom terminalfase. Steady state gjennomsnittlig AUC og C_{max} i plasma var 1870 nmol.t og 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg og 4740 nmol.t og 687 nmol/l med empagliflozin 25 mg én gang daglig. Systemisk eksponering for empagliflozin økte på en doseproporsjonal måte. Empagliflozins parametre for enkeltdose og steady state farmakokinetikk var de samme, noe som antyder en lineær farmakokinetikk med hensyn til tid. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til empagliflozin mellom friske frivillige og pasienter med diabetes type 2.

Farmakokinetikken til 5 mg empagliflozin to ganger daglig og 10 mg empagliflozin én gang daglig ble sammenlignet hos friske personer. Samlet eksponering (AUC_{ss}) for empagliflozin over en 24-timers periode med empagliflozin 5 mg administrert to ganger daglig var den samme som for administrering av empagliflozin 10 mg én gang daglig. Empagliflozin 5 mg administrert to ganger daglig sammenlignet med empagliflozin 10 mg én gang daglig førte som forventet til en reduksjon av C_{max} og en økning i den laveste plasmakonsentrasjonen av empagliflozin (C_{min}).

Administrering av empagliflozin 25 mg etter inntak av et fettrikt og kaloririkt måltid førte til litt lavere eksponering; AUC sank med omtrent 16 % og C_{max} med omtrent 37 % sammenlignet med fastende tilstand. Den observerte effekten av mat på farmakokinetikken til empagliflozin ble ikke ansett som klinisk relevant og empagliflozin kan administreres med eller uten mat. Det ble observert tilsvarende resultater når Synjardy (empagliflozin/metformin) kombinasjonstabletter ble administrert sammen med et fettrikt og kaloririkt måltid.

Distribusjon

Det sannsynlige distribusjonsvolumet ved steady state ble beregnet til 73,8 l basert på den farmakokinetiske analysen i populasjonen. Etter administrering av en oral oppløsning med [¹⁴C]-empagliflozin til friske frivillige, var fordelingen til røde blodceller omtrent 37 % og plasmaproteinbindingen 86 %.

Biotransformasjon

Ingen større metabolitter av empagliflozin ble påvist i humant plasma definert som minst 10 % av totalt legemiddelrelatert materiale. De hyppigste metabolittene var tre glukuronidkonjugater (2-, 3-, og 6-O glukuronid). *In vitro*-studier tydet på at empagliflozin hos mennesker primært metaboliseres gjennom glukuronidering av uridin 5'-difosfat-glukuronsyltransferasene UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Eliminasjon

Den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden for empagliflozin ble beregnet til 12,4 timer og tilsynelatende oral clearance var 10,6 l/time, basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen. Inter-individuelle variasjoner og restvariasjoner for clearance av empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Med dosering én gang daglig ble steady state plasmakonsentrasjon av empagliflozin nådd med den femte dosen. I overensstemmelse med halveringstiden ble det observert opptil 22 % akkumulering ved steady state hva gjelder AUC i plasma. Etter administrering av en oral oppløsning med [¹⁴C]-empagliflozin til friske frivillige, ble omtrent 96 % av den legemiddelrelaterte radioaktiviteten eliminert i feces (41 %) eller urin (54 %). Hoveddelen av legemiddelrelatert radioaktivitet som ble funnet i feces var uendret substans og omtrent halvparten av legemiddelrelatert radioaktivitet funnet i urin var uendret substans.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 - < 90 ml/min) og pasienter med nyresvikt/terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC for empagliflozin med henholdsvis omtrent 18 %, 20 %, 66 %, og 48 %, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var omtrent det samme hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt/ESRD som hos med personer med normal nyrefunksjon. Maksimalt plasmanivå av empagliflozin var stort sett 20 % høyere hos personer med lett og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at tilsynelatende oral clearance av empagliflozin ble redusert med en reduksjon av kreatininclearance, noe som førte til en økning i legemiddeleksponeringen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon i henhold til Child-Pugh klassifisering, økte AUC for empagliflozin med henholdsvis omtrent 23 %, 47 % og 75 % og C_{max} med omtrent 4 %, 23 % og 48 %, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

Kroppsmasseindeks

Kroppsmasseindeks (KMI) hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen. I denne analysen ble AUC beregnet å være 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos personer med en KMI på henholdsvis 30, 35 og 45 kg/m², sammenlignet med personer med en KMI på 25 kg/m².

Kjønn

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

Rase

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble AUC beregnet til å være 13,5 % høyere hos asiater med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m², sammenlignet med ikke-asiater med en kroppsmasseindeks på 25 kg/m².

Eldre

Alder hadde ingen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til empagliflozin basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen.

Pediatrik populasjon

Studier som beskriver farmakokinetikken til empagliflozin hos pediatriske pasienter er ikke utført.

Metformin

Absorpsjon

Etter en oral dose med metformin oppnås t_{max} innen 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av en tablett på 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en oral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces 20-30 %. Etter oral administrering er absorpsjonen av metformin mettbart og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metformin er ikke-lineær. Ved anbefalte doser og doseringsintervall av metformin oppnås steady-state plasmakonsentrasjon innen 24 til 48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske studier overskred ikke maksimalt plasmanivå av metformin (C_{max}) 5 mikrogram/ml, selv ikke ved maksimumsdoser.

Mat reduserer absorpsjonsgraden og forsinker absorpsjonen av metformin noe. Etter administrering av en dose på 850 mg metforminhydroklorid, ble det observert 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % reduksjon i AUC og 35 minutters lengre tid til maksimal plasmakonsentrasjon. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin distribueres til erythrocytter. Maksimal konsentrasjon i blod er lavere enn i plasma, og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer mest sannsynlig et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) er mellom 63-276 l.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urin. Det er ikke påvist noen metabolitter hos mennesker.

Eliminasjon

Renal clearance av metformin er > 400 ml/min, noe som indikerer at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden omtrent 6,5 timer.

Ved nedsatt nyrefunksjon reduseres renal clearance proporsjonalt med kreatininclearance og eliminasjonshalveringstiden forlenges, noe som fører til økt nivå av metformin i plasma.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Enkeldosestudie: Etter enkeltdoser med 500 mg metforminhydroklorid har pediatriske pasienter vist en lignende farmakokinetisk profil som observert hos friske voksne.

Flerdosestudier: Etter gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 7 dager hos pediatriske pasienter, var maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og systemisk eksponering (AUC_{0-t}) henholdsvis ca. 33 % og 40 % lavere sammenlignet med voksne diabetikere som fikk gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Siden dosen er individuelt tilpasset basert på glykemisk kontroll, har dette begrenset klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Empagliflozin og metformin

Generelle toksisitetstudier med rotter i inntil 13 uker har blitt utført med samtidig administrering av empagliflozin og metformin og viste ingen ekstra målorganer sammenlignet med empagliflozin eller metformin som monoterapi. Visse responser økte ved kombinasjonsbehandlingen, som effekter på nyrefysiologi, elektrolyttbalansen og syre/base-status. Imidlertid ble kun hypokloremi ansett som ugunstig ved ca. 9 og 3 ganger høyere eksponering enn klinisk AUC-eksponering ved maksimal anbefalt dose med henholdsvis empagliflozin og metformin.

En embryoføtal utviklingsstudie med drektige rotter indikerte ingen teratogen effekt knyttet til samtidig administrering for empagliflozin og metformin ved ca. 14 ganger høyere eksponering enn den kliniske AUC-eksponeringen assosiert med den høyeste dosen empagliflozin, og 4 ganger høyere enn den kliniske AUC-eksponeringen assosiert med en metformindose på 2000 mg.

Empagliflozin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksitet, fertilitet og tidlig embryoutvikling.

I langtids toksisitetstudier med gnagere og hunder, ble det observert tegn på toksisitet ved eksponeringer større enn eller lik 10 ganger den kliniske dosen med empagliflozin. Det meste av toksisiteten samsvarte med sekundær farmakologi relatert til glukosetap i urin og ubalanse i elektrolytter, inkludert redusert kroppsvekt og kroppsfett, økt matinntak, diaré, dehydrering, redusert serumglukose og økning i andre serumparametre som reflekterer økt proteinmetabolisme og glukoneogenese, endringer i urin som polyuri og glukosuri, og mikroskopiske endringer inkludert mineralisering i nyrer og noen bløtvev og vaskulære vev. Mikroskopisk evidens for effekten av forsterket farmakologisk effekt på nyren, som ble observert hos noen arter, inkluderte tubulær dilatasjon og tubulær og bekken-mineralisering ved omtrent 4 ganger den kliniske AUC-eksponeringen av empagliflozin forbundet med dosen på 25 mg.

Empagliflozin er ikke gentoksisk.

I en toårig karsinogenitetsstudie økte ikke empagliflozin forekomsten av tumores hos hannrotter opptil den høyeste dosen på 700 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 72 ganger den maksimale kliniske AUC-eksponeringen for empagliflozin. Hos hannrotter ble det observert behandlingsrelaterte, godartede vaskulære proliferative lesjoner (hemangiomer) på mesenterisk lymfeknute ved de høyeste dosene, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 26 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Interstitielle celletumores i testiklene ble observert med en høyere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og over, men ikke ved 100 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 18 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Begge tumortyper er vanlige hos rotter og er mest sannsynlig ikke relevante for mennesker.

Empagliflozin økte ikke forekomsten av tumores hos hannmus ved doser på opptil 1000 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 62 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Empagliflozin induiserte nyretumores hos hannmus ved 1000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent 11 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Dannelsen av disse tumorene avhenger av den naturlige predisposisjonen hos hannmus for nyrepatologi og en metabolisme som ikke gjenspeiles hos mennesker. Nyretumorene hos hannmus er ikke ansett som relevante for mennesker.

Ved eksponeringer langt over terapeutiske doser hos mennesker, hadde empagliflozin ingen negativ effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling. Empagliflozin administrert i løpet av organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternale toksiske doser, forårsaket empagliflozin også bøyde ekstremitetsben hos rotter og økt embryoføtal tap hos kaniner.

I pre- og postnatale toksisitetstudier med rotter ble redusert vektøkning sett hos avkommet ved maternal eksponering på omtrent 4 ganger den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Det ble ikke sett en slik effekt ved systemisk eksponering lik den maksimale kliniske eksponeringen for empagliflozin. Relevansen av dette funnet i forhold til mennesker er usikker.

I en toksisitetstudie hos juvenile rotter, med administrering av empagliflozin fra postnatal dag 21 til postnatal dag 90, ble ikke-skadelig, minimal til mild renal tubular og pelvisk dilatasjon kun observert ved 100 mg/kg/dag, som tilsvarer omtrent 11 ganger maksimal klinisk dose på 25 mg. Disse funnene var fraværende etter en 13 ukers periode uten legemiddel.

Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, potensiale for karsinogenitet, eller reproduksjonstoksisitet. Ved dosenivåer på 500 mg/kg/dag administrert til Wistar Hannover rotter, tilsvarende 7 ganger høyeste anbefalte humane dose (MRHD) metformin, ble det observert teratogenitet av metformin, først og fremst påvist ved en økning i antall skjelettmisdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Synjardy 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter og Synjardy 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Maisstivelse

Kopovidon (K-verdi nominelt 28)

Vannfri kolloidal silika

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol 400

Titandioksid (E171)

Talkum

Gult jernoksid (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter og Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Maisstivelse

Kopovidon (K-verdi nominelt 28)

Vannfri kolloidal silika

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol 400

Titandioksid (E171)

Talkum

Svart jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium perforerte endoseblister.

Pakningsstørrelser på 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, og 100 x 1 filmdrasjerte tablett og multipakninger med 120 (2 pakker på 60 x 1), 180 (2 pakninger på 90 x 1) og 200 (2 pakninger på 100 x 1) filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Synjardy 5 mg/850 mg tablett, filmdrasjerte

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

Synjardy 5 mg/1000 mg tablett, filmdrasjerte

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 tablettar, filmdrasjerte

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tablettar, filmdrasjerte

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning: 27. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Synjardy 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjerte tabletter
60 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/001 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/002 14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/003 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/004 56 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/005 60 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/037 90 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/006 100 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Synjardy 5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (perforeert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/850 mg tabletter
empagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNINGER – MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 5 mg/850 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE PAKNINGSETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER – INKLUDERT BLUE BOX –
5 mg/850 mg**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 2 pakker à 60 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning med 2 pakker à 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning med 2 pakker à 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 x 1 filmdrasjerte tablett
14 x 1 filmdrasjerte tablett
30 x 1 filmdrasjerte tablett
56 x 1 filmdrasjerte tablett
60 x 1 filmdrasjerte tablett
90 x 1 filmdrasjerte tablett
100 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/010 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/011 14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/012 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/013 56 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/014 60 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/038 90 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/015 100 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (perforeert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter
empagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNINGER – MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 5 mg/1000 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE PAKNINGSETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER – INKLUDERT BLUE BOX –
5 mg/1000 mg**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 2 pakker à 60 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning med 2 pakker à 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning med 2 pakker à 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 x 1 filmdrasjerte tablett
14 x 1 filmdrasjerte tablett
30 x 1 filmdrasjerte tablett
56 x 1 filmdrasjerte tablett
60 x 1 filmdrasjerte tablett
90 x 1 filmdrasjerte tablett
100 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/019 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/020 14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/021 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/022 56 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/023 60 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/039 90 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/024 100 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (perforeert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/850 mg tabletter
empagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNINGER – MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE PAKNINGSETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER – INKLUDERT BLUE BOX –
12,5 mg/850 mg**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 2 pakker à 60 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning med 2 pakker à 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning med 2 pakker à 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmdrasjerte tablett
14 x 1 filmdrasjerte tablett
30 x 1 filmdrasjerte tablett
56 x 1 filmdrasjerte tablett
60 x 1 filmdrasjerte tablett
90 x 1 filmdrasjerte tablett
100 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/028 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/029 14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/030 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/031 56 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/032 60 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/040 90 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/033 100 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (perforeert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletter
empagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNINGER – MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 12,5 mg/1000 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE PAKNINGSETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER – INKLUDERT BLUE BOX –
12,5 mg/1000 mg**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett
empagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 2 pakker à 60 x 1 filmdrasjerte tablett.
Multipakning med 2 pakker à 90 x 1 filmdrasjerte tablett.
Multipakning med 2 pakker à 100 x 1 filmdrasjerte tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) tabletter, filmdrasjerte
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Synjardy 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Synjardy 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
empagliflozin/metforminhydroklorid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Synjardy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Synjardy
3. Hvordan du bruker Synjardy
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Synjardy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Synjardy er og hva det brukes mot

Synjardy er et legemiddel mot diabetes som inneholder to virkestoffer kalt empagliflozin og metformin.

- Empagliflozin virker ved å blokkere et protein i nyrene kalt natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2). SGLT2 hindrer at glukose (blodsukker) skilles ut i urinen ved å absorbere glukose tilbake i blodstrømmen når blodet filtreres i nyrene. Ved å blokkere dette proteinet sørger legemidlet for at blodsukker, natrium (salt) og vann fjernes via urinen. Blodsukkernivået, som er for høyt på grunn av diabetes type 2, blir dermed redusert.
- Metformin reduserer blodsukkernivået på en annen måte, først og fremst ved å blokkere glukoseproduksjonen i leveren.

Synjardy legges til diett og mosjon for å behandle diabetes type 2 hos voksne pasienter (18 år og eldre) dersom diabetesen ikke kan kontrolleres med tillegg av metformin alene eller metformin med andre legemidler mot diabetes.

Synjardy kan også kombineres med andre legemidler til behandling av diabetes. Dette kan være legemidler som tas gjennom munnen eller som gis ved injeksjon, slik som insulin.

Synjardy kan i tillegg brukes som et alternativ til å ta både empagliflozin og metformin som enkelttabletter. For å unngå overdosering skal du ikke fortsette å ta separate tabletter med empagliflozin og metformin hvis du tar dette legemidlet.

Det er viktig at du fortsetter med dietten og den fysiske aktiviteten slik som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg.

Hva er diabetes type 2?

Diabetes type 2 er en sykdom som både kan være arvelig og kan være relatert til livsstil. Hvis du har diabetes type 2, lager ikke bukspyttkjertelen din nok insulin til å kontrollere glukosenivået i blodet ditt, og kroppen din klarer ikke å bruke sitt eget insulin effektivt. Dette fører til høyt glukosenivå i blodet ditt, noe som kan føre til medisinske problemer som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og dårlig sirkulasjon i bena.

2. Hva du må vite før du bruker Synjardy

Bruk ikke Synjardy:

- dersom du er allergisk overfor empagliflozin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se “Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du har hatt diabetisk pre-koma
- dersom du har en alvorlig infeksjon, f.eks. en infeksjon som påvirker lungene eller bronkiene eller nyrene. Alvorlige infeksjoner kan føre til nyreproblemer, som kan utsette deg for melkesyreacidose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har hatt stort væsketap (dehydrering), f.eks. på grunn av langvarig eller alvorlig diaré, eller dersom du har kastet opp flere ganger på rad. Dehydrering kan føre til nyreproblemer, som kan utsette deg for å få melkesyreacidose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du behandles for akutt hjertesvikt eller nylig har hatt et hjerteinfarkt, eller har alvorlig problemer med blodsirkulasjonen, (slik som sjokk) eller har pusteproblemer. Dette kan føre til mangel i oksygentilførselen til vev, som kan utsette deg for å få melkesyreacidose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har leverproblemer
- dersom du drikker overdrevne mengder alkohol, enten hver dag eller av og til (se avsnittet «Synjardy sammen med alkohol»)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet og under behandling:

- om hva du kan gjøre for å hindre dehydrering
- dersom du har diabetes type 1 – denne typen starter som regel når du er ung og kjennetegnes ved at kroppen din ikke produserer insulin
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, unormal søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være et tegn på diabetisk ketoacidose – en tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholinntak, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom.
- dersom du er 75 år eller eldre, kan økt vannlating på grunn av legemidlet påvirke væskebalansen i kroppen din og øke faren for dehydrering. Mulige kjennetegn er beskrevet i avsnitt 4, «Mulige bivirkninger» under dehydrering.
- dersom du er 85 år eller eldre bør du ikke begynne å ta Synjardy
- dersom du har en alvorlig infeksjon i nyrene eller urinveiene med feber. Det kan hende legen din ber deg slutte med Synjardy til du er blitt frisk igjen.

Risiko for laktacidose

Synjardy kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Synjardy i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Synjardy og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (bukesmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Synjardy under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Synjardy og når den kan gjenopptas.

Under behandlingen med Synjardy vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Fotpleie

Som for alle diabetespasienter er det viktig at du undersøker føttene dine regelmessig og følger alle rådene om fotpleie som du har fått av helsepersonell.

Uringlukose

På grunn av virkemåten til dette legemidlet vil urinen din teste positivt for sukker mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Synjardy er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke har blitt foretatt studier hos disse pasientene.

Andre legemidler og Synjardy

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Synjardy før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Synjardy og når den kan gjenopptas.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Synjardy. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika), siden Synjardy kan øke risikoen for å miste for mye væske. Det kan hende legen din ber deg slutte å bruke Synjardy. Mulige kjennetegn på at du har mistet for mye væske fra kroppen er beskrevet i avsnitt 4, «Mulige bivirkninger».

- dersom du tar andre legemidler som reduserer sukkermengden i blodet, som insulin eller et sulfonylureapreparat. Det kan hende legen din vil redusere dosen av de andre legemidlene for å hindre at blodsukkernivået blir for lavt (hypoglykemi).
- cimetidin, et legemiddel som brukes for å behandle mageproblemer
- bronkodilatorer (beta-2-agonister) som brukes for å behandle astma
- kortikosteroider (gis oralt, som injeksjon, eller inhaleres), som brukes for å behandle betennelse ved sykdommer som astma og artritt
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)
- legemidler som inneholder alkohol (se avsnitt «Synjardy sammen med alkohol»)
- jodbaserte kontrastmidler (legemidler som brukes ved en røntgenundersøkelser, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»)

Inntak av Synjardy sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Synjardy, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke bruk Synjardy hvis du er gravid. Det er ikke kjent om Synjardy er skadelig for det ufødte barnet.

Metformin går over i morsmelk i mindre mengder. Det er ikke kjent om empagliflozin går over i morsmelk hos mennesker. Ikke bruk Synjardy hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Synjardy har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Bruk av dette legemidlet i kombinasjon med legemidler som kalles sulfonylurea, eller med insulin kan forårsake for lavt blodsukker (hypoglykemi), som kan gi symptomer som skjelving, svetting og synsforstyrrelser, og kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel mens du tar Synjardy.

3. Hvordan du bruker Synjardy

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Dosen med Synjardy avhenger av tilstanden din og dosene med legemidler mot diabetes du tar for øyeblikket. Legen din vil justere dosen din etter behov og fortelle deg nøyaktig hvilken styrke av dette legemidlet du skal ta.

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig. Legen din vil vanligvis starte behandlingen med Synjardy med å forskrive styrken av tablettene som tilsvarer dosen med metformin du allerede tar (850 mg eller 1000 mg to ganger daglig), og den laveste dosen av empagliflozin (5 mg to ganger daglig). Hvis du allerede tar begge legemidlene separat, vil legen din starte behandlingen med Synjardy tablettene som tilsvarer samme mengde av begge. Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose.

Slik tar du dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med vann.
- Ta tablettene sammen med mat for å redusere risikoen for urolig mage.

- Ta tablettene to ganger daglig gjennom munnen (oralt).

Legen din kan forskrive Synjardy sammen med et annet legemiddel mot diabetes. Husk å ta alle legemidlene som anbefalt av legen for å oppnå best resultat for din helse. Legen din vil avgjøre om dosen din skal justeres for å kontrollere blodsukkeret ditt.

Diett og fysisk aktivitet kan hjelpe kroppen din til å bruke blodsukkeret bedre. Det er viktig at du fortsetter med dietten og mosjonen som legen din har anbefalt mens du bruker Synjardy.

Dersom du tar for mye av Synjardy

Dersom du tar for mye Synjardy, kan du oppleve melkesyreacidose. Symptomer på melkesyreacidose er uspesifikke og kan være sykdomsfølelse eller kvalme, oppkast, magesmerter med muskelkramper, generell uvelhet med ekstrem tretthet, og åndenød. Ytterligere symptomer er nedsatt kroppstemperatur og puls. **Dersom du opplever noe av dette, kan du trenge øyeblikkelig behandling på sykehus, siden melkesyreacidose kan føre til koma. Stopp å ta dette legemidlet øyeblikkelig og kontakt lege eller det nærmeste sykehuset med én gang (se avsnitt 2). Ta med deg legemiddelpakningen.**

Dersom du har glemt å ta Synjardy

Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det. Dersom du ikke husker det før det er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Synjardy

Ikke avbryt behandlingen med Synjardy før du har rådført deg med legen. Blodsukkeret ditt kan stige når du avbryter behandlingen med Synjardy.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Laktacidose, sett svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

Synjardy kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Synjardy og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

Diabetisk ketoacidose, sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se pkt. 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- unormal søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din

Dette kan oppstå uavhengig av blodglukosenivået. Legen din kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Synjardy.

Kontakt legen din så snart som mulig hvis du merker følgende bivirkninger:

Lavt blodsukker (hypoglykemi), svært vanlig (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

Dersom du tar Synjardy sammen med et annet legemiddel som kan forårsake lavt blodsukker, som et sulfonylureapreparat eller insulin, er det økt risiko for at du får lavt blodsukker. Tegn på lavt blodsukker kan være:

- skjelving, svetting, angstfølelse eller forvirring, rask hjerterytme
- kraftig sultfølelse, hodepine

Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle lavt blodsukker og hva du skal gjøre hvis du opplever noen av symptomene ovenfor. Dersom du har symptomer på lavt blodsukker, spis glukosetabletter, en sukkerholdig matbit eller drikk fruktjuice. Mål blodsukkeret ditt hvis mulig, og hvil.

Urinveisinfeksjon, vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Tegnene på urinveisinfeksjon er:

- brennende følelse ved vannlating
- urin som ser grumsete ut
- smerter i bekkenet eller midtre del av ryggen (ved infeksjon i nyrene)

Tegn som økt trang til vannlating eller hyppigere vannlating kan skyldes måten Synjardy virker på, men det kan også være tegn på en urinveisinfeksjon. Hvis du merker en økning i slike symptomer, bør du også ta kontakt med legen din.

Dehydrering (uttørring), mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Tegnene på dehydrering er ikke spesifikke, men kan omfatte:

- uvanlig tørste
- ørhet eller svimmelhet når man står oppreist
- besvimelse eller tap av bevissthet

Andre bivirkninger ved bruk av Synjardy:

Svært vanlige

- kvalme, oppkast
- diaré eller magesmerter
- nedsatt appetitt

Vanlige

- trøske eller soppinfeksjon i underlivet
- mer urin enn normalt eller behov for oftere vannlating
- kløe
- smaksendringer
- tørste
- blodprøver kan vise endringer i fettinnhold (kolesterol) i blodet

Mindre vanlige

- besvær eller smerte ved tømning av blæren
- blodprøver kan vise endringer i nyrefunksjonen (kreatinin eller urinstoff)
- blodprøver kan vise økning av andel røde blodlegemer i blodet (hematokrit)

Svært sjeldne

- redusert nivå av vitamin B12 i blodet.
- unormale leverfunksjonstester, leverbetennelse (hepatitt)
- hudrødme (erytem) eller kløende utslett (elveblest)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V*](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Synjardy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på folien og esken etter "EXP". EXP angir utløpsdatoen og henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller har tegn på å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Synjardy

Virkestoffene er empagliflozin og metformin.

Hver Synjardy 5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

Hver Synjardy 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

Hver Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.

Hver Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: maisstivelse, kopovidon, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat
- Filmdrasjering: hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E171), talkum.
Synjardy 5 mg/850 mg og Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter inneholder også gult jernoksid (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg og Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletter inneholder også svart jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Synjardy ser ut og innholdet i pakningen

Synjardy 5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter er gulhvite, ovale, bikonvekse. De har "S5" og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «850» på den andre siden. Tablettene er 19,2 mm lange og 9,4 mm brede.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter er brungule, ovale, bikonvekse. De har "S5" og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «1000» på den andre siden. Tablettene er 21,1 mm lange og 9,7 mm brede.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter er rosa-hvite, ovale, bikonvekse. De har "S12" og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «850» på den andre siden. Tablettene er 19,2 mm lange og 9,4 mm brede.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter er mørk brunelilla, ovale, bikonvekse. De har "S12" og Boehringer Ingelheim-logoen trykket på den ene siden og «1000» på den andre siden. Tablettene er 21,1 mm lange og 9,7 mm brede.

Tablettene er tilgjengelige i perforerte PVC/PVDC/aluminium endoseblistere. Pakningsstørrelser på 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter og multipakninger med 120 (2 pakker på 60 x 1), 180 (2 pakninger på 90 x 1) og 200 (2 pakninger på 100 x 1) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere brukes sammen med kosthold og trening hos pasienter med type 2 diabetes, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot diabetes.

I mars 2016 ble EMA informert av innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) av canagliflozin om en ca. 2 ganger økning i amputasjoner av underekstremitet hos canagliflozin-behandlede personer, sammenlignet med placebo i den MAH-sponsede pågående vaskulære (CV) hendelsesstudien CANVAS. I tillegg viste en analyse av den pågående nyrestudien CANVAS-R, som har en lignende befolkning som CANVAS, en numerisk ubalanse med hensyn til amputasjonshendelser.

Videre, til informasjonen mottatt av EMA, den uavhengige komiteen for dataovervåking (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) for studiene CANVAS og CANVAS-R, som har tilgang til alle ikke-blindstudiers CV-resultater og sikkerhetsdata, anbefalte at studien skulle fortsette, at tiltak for å redusere den potensielle risikoen burde tas og at deltakerne skulle bli informert tilstrekkelig om denne risikoen.

EU-kommisjonen (EC) innledet en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 den 15 april 2016; PRAC ble bedt om å vurdere virkningen på nytte-risiko-forholdet av legemidler som inneholder canagliflozin, vurdere om dette er et klasseproblem og til å utstede en anbefaling innen 31. mars 2017 om de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, endres eller suspenderes og om midlertidige tiltak er nødvendige for å sikre trygghet og effektiv bruk av disse legemidlene.

En direkte kommunikasjon med helsepersonell (Direct Healthcare Professional Communication -DHPC) ble sendt den 2. mai 2016, for å informere helsepersonell om at en to ganger høyere forekomst av amputering av underekstremitet (primært av tå) hadde blitt observert i en klinisk studie med canagliflozin. I tillegg ble behovet for å informere pasientene om viktigheten av rutineforebyggende fotpleie uthevet. Kommunikasjonen ba også helsepersonell om å vurdere stans i behandlingen hos pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser.

PRAC vurderte videre at en klasse-effekt ikke kunne utelukkes da alle SGLT2-hemmere har samme virkningsmekanisme, den potensielle mekanismen som fører til økt amputasjonsrisiko ikke er kjent, og da en underliggende årsak som er spesifikk for legemidler som bare inneholder canagliflozin, for tiden ikke kan identifiseres. Følgelig anmodet EF den 6. juli 2016 om å utvide den nåværende fremgangsmåten til å omfatte alle godkjente produkter i klassen SGLT2-hemmere.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Etter å ha vurdert alle tilgjengelige data, var PRAC av den oppfatning at den økende informasjonen om amputasjon i studien CANVAS og CANVAS-R bekrefter at canagliflozin medfører en økt risiko for amputasjon; det er usannsynlig at forskjellen i risiko for amputasjon i forhold til canagliflozin, sammenlignet med placebo, er et tilfeldig funn. PRAC vurderte også at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen var begrenset.

PRAC var også av den oppfatning at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin og ikke til de andre produktene i klassen. Alle stoffene i klassen har samme virkningsmekanisme og det finnes ingen bekreftet underliggende mekanisme som er spesifikk for canagliflozin. Virkningsmekanismen som ville gi forståelse om hvilke pasienter som er i faresonen, er derfor fremdeles uklar.

PRAC bemerket at økt risiko for amputasjon så langt bare er blitt tydelig med canagliflozin; men en omfattende vaskulær endepunktstudie (DECLARE) pågår fremdeles for dapagliflozin, og hendelser med amputasjon er ikke blitt systematisk fanget opp innenfor den ferdige, omfattende vaskulære

endepunktstudien med empagliflozin (EMPA-REG). Derfor er det for tiden ikke mulig å fastslå om den økte risikoen for amputasjon er en klasse-effekt eller ei.

Etter å ha vurdert alle de innsendte data, konkluderte derfor PRAC med at nytte-risiko-forholdet mellom de oppførte produktene fortsatt er positiv, men mente at endringer i produktinformasjonen er berettiget, med ytterligere informasjon om risiko for amputasjon av underekstremitet for alle godkjente SGLT2-hemmere, i tillegg til ytterligere aktiviteter med farmakologisk overvåking som skal reflekteres i RMP. CANVAS og CANVAS-R studiene samt CREDENCE og DECLARE-studiene er planlagt ferdige i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analysen av disse studiene, etter blind-oppheving, vil gi ytterligere informasjon om nytte/risiko av SGLT2-hemmere, spesielt om risiko for amputasjon av underekstremitet.

Begrunnelse for PRACs anbefaling

Ut fra følgende betraktninger:

- PRAC vurderte fremgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordningen (EF) nr. 726/2004 for produktene som er oppført i vedlegg A;
- PRAC gikk gjennom alle dataene innsendt av innehaverne av markedsføringstillatelsen i forhold til risikoen for amputasjon av underekstremitet hos pasienter som er blitt behandlet med natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere for type 2 diabetes mellitus;
- PRAC vurderte at de tilgjengelige dataene om amputasjon i studiene CANVAS og CANVAS-R bekrefter at behandlingen med canagliflozin kan bidra til en økt risiko for amputasjon av underekstremitet, hovedsakelig av tå;
- PRAC var også av den oppfatning at en virkningsmekanisme som vil gi forståelse for hvilke pasienter som er i faresonen, fremdeles er uklar.
- PRAC mente at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin, og ikke til de andre produktene i klassen;
- PRAC bemerket at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen av disse hendelsene var begrenset;
- PRAC vurderte derfor at risikoen kan utgjøre en mulig klasseeffekt;
- Da ingen spesifikke risikofaktorer kunne identifiseres bortsett fra en generell risiko for amputasjon som kunne bidra til hendelsene, anbefalte PRAC at pasientene bør informeres om rutine-forebyggende fotpleie og opprettholdelse av tilstrekkelig hydrering som et generelt råd for å forebygge amputasjon;
- PRAC var derfor av den oppfatning at risikoen for amputasjon av underekstremitet må inkluderes i produktinformasjonen for alle produkter som er oppført i vedlegg A, med en uthevet advarsel til helsepersonell og pasienter om betydningen av rutine-forebyggende fotpleie. Advarselen for canagliflozin inkluderer også informasjon om at for pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser, kan det vurderes å avslutte behandlingen. For canagliflozin er amputasjon av underekstremitet (hovedsaklig av tå) også inkludert som en bivirkning i preparatomtalen;
- PRAC vurderte også at ytterligere informasjon om amputasjonshendelser bør samles gjennom hensiktsmessige saksrapport skjemaer (CRF) for kliniske studier, bruk av felles MedDRA termlister (PT) for amputasjonsforestående hendelser, samt hensiktsmessige meta-analyser av store studier, inkludert vaskulære endepunktstudier. All RMP må oppdateres tilsvarende via en hensiktsmessig endring som skal sendes senest én måned før EU-kommisjonens avgjørelse;

Som en konsekvens konkluderte PRAC med at nytte-risiko-forholdet av produkter som inneholder SGLT2-hemmeren som er identifisert i vedlegg A, fortsatt er fordelaktig, med forbehold om at de avtalte endringene på produktinformasjonen og de ekstra aktivitetene med farmakologisk overvåking reflekteres i RMP.

PRAC anbefalte derfor at endringen i vilkårene for markedsføringstillatelsen for de ovennevnte produktene nevnt i vedlegg A, der de relevante delene av preparatomtalen og pakningsvedlegget er fastsatt i vedlegg III i PRACs anbefalinger, var berettiget.

CHMPs vurdering

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Samlet konklusjon

CHMP beslutter følgelig at nytte-risiko-forholdet for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy fortsatt er fordelaktig, forutsatt at de ovennevnte endringene i produktinformasjonen gjennomføres.

CHMP anbefaler derfor endring i vilkårene for markedsføringstillatelse for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.