

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 för hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

### Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Gulvita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "S5" och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och "850" på den andra sidan (tablettens längd: 19,2 mm, tablettens bredd: 9,4 mm).

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Brungula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "S5" och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och "1000" på den andra sidan (tablettens längd: 21,1 mm, tablettens bredd: 9,7 mm).

### Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Rosavita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "S12" och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och "850" på den andra sidan (tablettens längd: 19,2 mm, tablettens bredd: 9,4 mm).

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Mörkt brunlila, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "S12" och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och "1 000" på den andra sidan (tablettens längd: 21,1 mm, tablettens bredd: 9,7 mm).

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Synjardy är avsett för behandling av vuxna med diabetes mellitus typ 2 som tilläggsbehandling till kost och motion

- hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med den maximala tolererbara dosen av enbart metformin.
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och dessa andra läkemedel.
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av empagliflozin och metformin som separata tabletter.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna med normal njurfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Rekommenderad dos är en tablett två gånger dagligen. Doseringen bör individualiseras baserat på patientens nuvarande regim och på effektivitet och tolerabilitet vid användning av den rekommenderade dagliga dosen på 10 mg eller 25 mg empagliflozin, samtidigt som man inte överskrider den maximala rekommenderade dagliga dosen av metformin.

*För patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin (antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes).*

För patienter som är otillräckligt kontrollerade med enbart metformin eller metformin i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes bör den rekommenderade startdosen av Synjardy tillföra 5 mg empagliflozin två gånger dagligen (en daglig dos på 10 mg) och en dos av metformin som är jämförbar med den dos som redan tas. Hos patienter som tolererar en total daglig dos på 10 mg empagliflozin och som behöver striktare glykemisk kontroll kan dosen höjas till en total daglig dos på 25 mg empagliflozin.

När Synjardy används i kombination med en sulfonureid och/eller insulin kan det krävas en lägre dos av sulfonureid och/eller insulin för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

*För patienter som byter från separata tabletter med empagliflozin och metformin*

Patienter som byter från separata tabletter med empagliflozin (en total daglig dos på 10 mg eller 25 mg) och metformin till Synjardy bör få samma dagliga dos av empagliflozin och metformin som de redan tar, eller den närmaste terapeutiskt lämpliga dosen av metformin.

För de olika doserna av metformin finns Synjardy tillgänglig i styrkorna 5 mg empagliflozin plus 850 mg metforminhydroklorid, 5 mg empagliflozin plus 1000 mg metforminhydroklorid, 12,5 mg empagliflozin plus 850 mg metforminhydroklorid och 12,5 mg empagliflozin plus 1000 mg metforminhydroklorid.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Om ingen lämplig styrka av Synjardy finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

Tabell 1: Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60–89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Maximal dygnsdos är 25 mg.
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Empagliflozin ska inte sättas in. Dosen bör justeras till eller bibehållas på en maximal dygnsdos på 10 mg.
30–44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Empagliflozin rekommenderas inte.
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Empagliflozin rekommenderas inte.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Läkemedlet bör inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Äldre*

På grund av verkningsmekanismen leder nedsatt njurfunktion till en minskad glykemisk effekt av empagliflozin. Eftersom metformin utsöndras via njurarna och äldre patienter är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion, bör Synjardy användas med försiktighet till dessa patienter. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig som en hjälp att förebygga metforminassocierad laktacidosis, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos patienter 75 år och äldre, bör en ökad risk för volymförlust beaktas (se avsnitt 4.4 och 4.8). På grund av begränsad erfarenhet av empagliflozin från behandling av patienter i åldern 85 år och äldre rekommenderas inte initiering av behandling i denna population (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Synjardy för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Synjardy bör tas två gånger dagligen tillsammans med måltider för att minska de gastrointestinala biverkningarna associerade med metformin. Alla patienter ska fortsätta sin kostbehandling med en lämplig fördelning av kolhydratintaget under dagen. Överviktiga patienter ska fortsätta sin energibegränsade kost.

Om en dos missats, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. En dubbel dos bör dock inte tas vid en och samma tidpunkt. I ett sådant fall ska patienten hoppa över den missade dosen.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidosis, diabetisk ketoacidosis).
- Diabetisk prekoma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).

- Akuta tillstånd som potentiellt kan påverka njurfunktionen, såsom: uttorkning, svår infektion, chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (särskilt akut sjukdom eller förvärring av kronisk sjukdom), såsom: inkompenenserad hjärtsvikt, andningsinsufficiens, nyligen genomgången hjärtinfarkt, chock.
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Allmänt

Synjardy ska inte användas till patienter med diabetes mellitus typ 1.

##### Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande fall, har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknads lanseringen hos patienter behandlade med SGLT2-hämmare, inklusive empagliflozin. I ett antal fall var tillståndet atypiskt med endast måttligt förhöjda blodglukosvärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om DKA uppträder med större sannolikhet vid högre doser av empagliflozin.

Risken för diabetesketoacidosis måste beaktas i händelse av ospecifika symtom såsom illamående, kräkningar, anorexi, buksmärtor, stark törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnlighet. Patienter bör, oavsett blodglukosvärde, omedelbart bedömas med avseende på ketoacidosis om dessa symtom uppträder.

Hos patienter där DKA misstänks eller bekräftas ska behandling med empagliflozin omedelbart avbrytas.

Behandlingen ska avbrytas hos patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akut allvarlig sjukdom. I båda fallen kan behandling med empagliflozin åter påbörjas när patientens tillstånd har stabiliserats.

Innan behandling med empagliflozin påbörjas bör faktorer i patientens bakgrund, som kan predisponera för ketoacidosis, beaktas.

Patienter som kan ha en förhöjd risk för DKA innefattar patienter med en låg reserv av funktionella betaceller (t.ex. patienter med typ 2-diabetes med lågt C-peptidvärde eller latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA) eller patienter med tidigare pankreatit), patienter med tillstånd som medför minskat födointag eller allvarlig vätskebrist, patienter för vilka insulindoser minskats samt patienter med ökat insulinbehov till följd av akut sjukdom, kirurgiskt ingrepp eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienter som tidigare har drabbats av DKA vid behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte att återuppta behandling med SGLT2-hämmare om inte en annan tydlig utlösande faktor har identifierats och åtgärdats.

Empagliflozins säkerhet och effektivitet för patienter med typ 1-diabetes har inte fastställts, och empagliflozin bör inte användas för behandling av patienter med typ 1-diabetes. Begränsade data från kliniska prövningar tyder på att DKA förekommer med frekvensen vanlig, när patienter med typ 1-diabetes behandlas med SGLT2-hämmare.

##### Laktatacidosis

Laktatacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat/pyruvatkvot.

#### Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

#### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Synjardy är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

#### Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njursvikt. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan Synjardy användas med regelbunden övervakning av hjärt- och njurfunktion. För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är Synjardy kontraindicerat på grund av dess metforminnehåll (se avsnitt 4.3).

#### Leverskada

Fall av leverskada har rapporterats med empagliflozin i kliniska prövningar. Något orsakssamband mellan empagliflozin och leverskada har inte fastställts.

#### Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

#### Risk för volymförlust

Baserat på verkningsmekanismen för SGLT2-hämmare, kan osmotisk diures som åtföljer terapeutisk glukosuri leda till en måttlig sänkning av blodtrycket (se avsnitt 5.1). Därför bör försiktighet iakttas hos patienter där ett empagliflozin-inducerat blodtrycksfall skulle kunna utgöra en risk, såsom patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter som får blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen eller patienter som är 75 år och äldre.

Vid tillstånd som kan leda till vätskeförlust (t.ex. gastrointestinal sjukdom), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (till exempel kroppsundersökning, blodtrycksmätningar, laboratorieprover

inklusive hematokrit) och elektrolyter för patienter som får Synjardy. Tillfällig utsättning av behandling med Synjardy bör övervägas tills vätskeförlusten har korrigerats.

### Urinvägsinfektioner

I de poolade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier som pågick i 18 till 24 veckor var den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkning högre hos patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg i kombination med metformin jämfört med dem som behandlades med placebo eller empagliflozin 25 mg i kombination med metformin (se avsnitt 4.8). Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive allvarliga urinvägsinfektioner, pyelonefrit eller urosepsis) uppträdde med liknande frekvens hos patienter behandlade med empagliflozin jämfört med placebo. Dock bör tillfällig utsättning av behandlingen övervägas hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner.

### Amputationer av nedre extremiteter

Ett ökat antal amputationer av nedre extremiteter (framförallt av tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om detta är en klasseffekt. Som till alla patienter med diabetes är det viktigt att ge råd om rutinmässig förebyggande fotvård.

### Förhöjd hematokrit

En ökning av hematokrit observerades vid empagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8).

### Äldre

Empagliflozins effekt på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus. Patienter i åldern 75 år och äldre kan löpa en ökad risk för volymförlust. Därför ska dessa patienters vätskeintag tas i särskild beaktning vid samtidig administrering av läkemedel som kan orsaka volymförlust (t.ex. diuretika, ACE-hämmare). Terapeutisk erfarenhet hos patienter i åldern 85 år och äldre är begränsad. Initiering av behandling till denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

### Hjärtsvikt

Erfarenhet av New York Heart Association (NYHA) klass I-II är begränsad, och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med empagliflozin i NYHA klass III-IV. I EMPA-REG OUTCOME-studien rapporterades 10,1 % av patienterna ha hjärtsvikt vid baslinjen. Minskningen av kardiovaskulär död hos dessa patienter var likvärdig med den totala studiepopulationens.

### Urinprover

Patienter som tar Synjardy testar positivt för glukos i urinen, på grund av verkningsmekanismen.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig administrering av upprepade doser av empagliflozin och metformin förändrar inte väsentligt farmakokinetiken för vare sig empagliflozin eller metformin hos friska försökspersoner.

Inga interaktionsstudier har utförts med Synjardy. Nedanstående uppgifter speglar den information som finns tillgänglig för de enskilda aktiva substanserna.

## Empagliflozin

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Diuretika*

Eftersom Synjardy innehåller empagliflozin kan det bidra till den diuretiska effekten av tiazid- och loopdiuretika och öka risken för uttorkning och hypotoni (se avsnitt 4.4).

#### *Insulin och insulinsekretagoger*

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, kan öka risken för hypoglykemi. För att minska risken för hypoglykemi, kan dosen av insulin eller en insulinsekretagog behöva sänkas när de används i kombination med empagliflozin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

### Farmakokinetiska interaktioner

#### *Effekter av andra läkemedel på empagliflozin*

*In vitro*-data tyder på att den huvudsakliga metaboliseringsvägen för empagliflozin hos människa är genom glukuronidering av uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 och UGT2B7. Empagliflozin är ett substrat för de humana upptagstransportörerna OAT3, OATP1B1 och OATP1B3, men inte OAT1 och OCT2. Empagliflozin är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hämmare av UGT-enzymerna och OAT3, resulterade i 26 % ökning av maximala plasmakoncentrationer ( $C_{\max}$ ) för empagliflozin och 53 % ökning av arean under koncentration-tidskurvan (AUC). Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Effekten av UGT-induktion på empagliflozin har inte studerats. Samtidig behandling med kända UGT-enzyminducerare ska undvikas på grund av en potentiell risk för minskad effekt.

En interaktionsstudie med gemfibrozil, en *in vitro*-hämmare av OAT3- och OATP1B1/1B3-transportörer, visade att  $C_{\max}$  för empagliflozin ökade med 15 % och att AUC ökade med 59 % efter samtidig administrering. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Hämning av OATP1B1/1B3-transportörer genom samtidig administrering med rifampicin resulterade i 75 % ökning av  $C_{\max}$  och 35 % ökning av AUC för empagliflozin. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Empagliflozin-exponeringen var likartad med och utan samtidig administrering av verapamil, en P-gp-hämmare, vilket tyder på att hämning av P-gp inte har någon kliniskt relevant effekt på empagliflozin.

Interaktionsstudier tyder på att farmakokinetiken för empagliflozin inte påverkades av samtidig administrering av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid och hydroklortiazid.

#### *Effekter av empagliflozin på andra läkemedel*

Baserat på *in vitro*-studier, hämmar, inaktiverar eller inducerar empagliflozin inte CYP450-isoformer. Empagliflozin hämmar inte UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Interaktioner mellan läkemedel som inbegriper de viktigaste isoformerna av CYP450 och UGT med empagliflozin och samtidigt administrerade substrat för dessa enzymer är därför osannolika.

Terapeutiska doser av empagliflozin hämmar inte P-gp. Baserat på *in vitro*-studier anses det osannolikt att empagliflozin orsakar interaktioner med läkemedel som är P-gp-substrat. Samtidig administrering av digoxin, ett P-gp-substrat, med empagliflozin resulterade i 6 % ökning av AUC och 14 % ökning av  $C_{\max}$  för digoxin. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.



Empagliflozin hämmar inte humana upptagstransportörer såsom OAT3, OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro* vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer och, som sådan, anses läkemedelsinteraktioner med substrat av dessa upptagstransportörer osannolika.

Interaktionsstudier utförda på friska frivilliga tyder på att empagliflozin inte hade några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretika och orala preventivmedel.

## Metformin

### *Samtidig användning rekommenderas inte*

#### *Alkohol*

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

#### *Katjoniska läkemedel*

Katjoniska substanser, som elimineras genom utsöndring i njurtubuli (t.ex. cimetidin), kan interagera med metformin genom konkurrens om gemensamma transportsystem i njurtubuli.

#### *Joderade kontrastmedel*

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

#### *Kombination som kräver försiktighet*

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Glukokortikoider (givna genom systemisk eller lokal administrering), beta-2-agonister och diuretika har egen hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet bör kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen med sådana läkemedel. Vid behov ska dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet justeras vid behandlingen med det andra läkemedlet och vid utsättandet av detta.

#### *Insulin och insulinsekretagoger*

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, kan öka risken för hypoglykemi. För att minska risken för hypoglykemi kan dosen av insulin eller en insulinsekretagog behöva sänkas när de används i kombination med metformin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av detta läkemedel eller av empagliflozin till gravida kvinnor. Djurstudier visar att empagliflozin passerar placentan under sendräktighet i mycket begränsad omfattning, men visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter på tidig embryonal utveckling. Däremot har djurstudier visat negativa effekter på postnatal utveckling. En begränsad mängd data tyder på att användningen av metformin till gravida kvinnor inte är förknippad med någon förhöjd risk för kongenitala missbildningar. Djurstudier av kombinationen av empagliflozin och metformin eller av enbart metformin har visat reproduktionstoxikologiska effekter endast vid högre doser av metformin (se avsnitt 5.3).

Om patienten planerar att bli gravid, och under graviditet, rekommenderas att diabetesen inte behandlas med detta läkemedel, utan att man använder insulin för att hålla blodglukosnivåerna så nära det normala

som möjligt, för att minska risken för de missbildningar hos fostret som är associerade med onormala blodsockernivåer.

### Amning

Metformin utsöndras i bröstmjolk. Inga effekter har visats på nyfödda/spädbarn som ammas av behandlade kvinnor. Det finns inga data för människor om utsöndring av empagliflozin i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att empagliflozin och metformin utsöndras i mjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Läkemedlet ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts för detta läkemedel eller empagliflozin. Djurstudier med empagliflozin och metformin tyder inte på några direkta eller indirekta effekter avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Synjardy har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska rådats att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid framförande av fordon och användning av maskiner, i synnerhet när Synjardy används i kombination med en sulfonureid och/eller insulin.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 12 245 patienter med diabetes mellitus typ 2 behandlades i kliniska studier för att utvärdera säkerheten av empagliflozin som tillägg till metformin, av vilka 8 199 patienter behandlades med empagliflozin som tillägg till metformin, antingen ensamt eller som tillägg till en sulfonureid, pioglitazon eller insulin.

De placebokontrollerade dubbelblinda studierna med 18 till 24 veckors exponering omfattade 3 456 patienter, varav 1 271 behandlades med empagliflozin 10 mg som tillägg till metformin och 1 259 med empagliflozin 25 mg som tillägg till metformin. De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska prövningarna var hypoglykemi vid kombination med insulin och/eller sulfonureid, urinvägsinfektioner, genitala infektioner och ökad urinering (se beskrivning av utvalda biverkningar). Inga ytterligare biverkningar identifierades i de kliniska prövningarna med empagliflozin som tillägg till metformin jämfört med biverkningarna för de enskilda komponenterna.

### Biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade efter absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) eller mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade studier

Organsystem-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitales infektioner <sup>1,2</sup> Urinvägsinfektioner <sup>1,2</sup>			
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med sulfonureid eller insulin) <sup>1</sup>	Törst <sup>2</sup>		Diabetes-ketoacidosis <sup>a, b</sup>	Laktacidosis <sup>3</sup> Vitamin B12-brist <sup>3, 4</sup>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Smakstörningar <sup>3</sup>			
<i>Blodkärl</i>			Volymförlust <sup>1, 2</sup>		
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinala symtom <sup>3, 5</sup>				
<i>Lever och gallvägar</i>					Onormala leverfunktionsprov <sup>3</sup> Hepatitis <sup>3</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Pruritus (generaliserad) <sup>2, 3</sup>			Erytem <sup>3</sup> Urtikaria <sup>3</sup>
<i>Njurar och urinvägar</i>		Ökad urinerings <sup>1, 2</sup>	Dysuri <sup>2</sup>		
<i>Undersökningar</i>		Förhöjda serumlipider <sup>2, c</sup>	Ökat blodkreatinin /minskad glomerulär filtrationshastighet <sup>1</sup> Förhöjd hematokrit <sup>2, d</sup>		

<sup>1</sup>Se under avsnitten nedan för mer information

<sup>2</sup> Identifierade biverkningar vid monoterapi med empagliflozin

<sup>3</sup> Identifierade biverkningar vid monoterapi med metformin

<sup>4</sup> Långtidsbehandling med metformin har associerats med en minskning av vitamin B12-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B12-brist (t.ex. megaloblastanemi)

<sup>5</sup> Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet uppträder oftast under initiering av behandlingen och upphör spontant i de flesta fall.

<sup>a</sup> från erfarenheter efter marknads lansering

<sup>b</sup> se avsnitt 4.4

<sup>c</sup> Genomsnittlig förändring av hematokrit från baslinjen var 3,6 % och 4,0 % för empagliflozin 10 mg respektive 25 mg, jämfört med 0 % för placebo. I EMPA-REG OUTCOME-studien återgick hematokritnivåerna till baslinjevärdena efter en uppföljningsperiod på 30 dagar efter avslutad behandling.

<sup>d</sup> Genomsnittliga procentuella ökningarna från baslinjen för empagliflozin 10 mg respektive 25 mg jämfört med placebo var för totalt kolesterol 5,0 % och 5,2 % jämfört med 3,7 %; för HDL-kolesterol 4,6 % och 2,7 % jämfört med -0,5 %; för LDL-kolesterol 9,1 % och 8,7 % jämfört med 7,8 %; för triglycerider 5,4 % och 10,8 % jämfört med 12,1 %.

## Beskrivning av valda biverkningar

### Hypoglykemi

Hypoglykemifrekvensen berodde på bakgrundsbehandlingen i respektive studie och var likartad för empagliflozin och placebo som tillägg till metformin, som tillägg till linagliptin och metformin, för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter, och som komplement till standardbehandling. En ökad frekvens noterades när empagliflozin gavs som tillägg till metformin och en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 % och placebo: 8,4 %), eller som tillägg till metformin och insulin (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 % och placebo: 34,7 %).

### *Allvarlig hypoglykemi (händelser som kräver behandling)*

Den totala frekvensen av patienter med svåra hypoglykemiska händelser var låg (< 1 %) och likartad med empagliflozin och placebo som tillägg till metformin, samt för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter, och som komplement till standardbehandling. Svåra hypoglykemiska händelser förekom hos 0,5 %, 0 % respektive 0,5 % av patienterna som behandlades med empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg respektive placebo när detta gavs som tillägg till metformin och insulin. Ingen patient hade någon svår hypoglykemisk händelse vid behandling med kombinationen av metformin och en sulfonureid och som tillägg till linagliptin och metformin.

### Urinvägsinfektioner

Den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkningar var högre hos metforminbehandlade patienter som fick empagliflozin 10 mg (8,8 %) jämfört med empagliflozin 25 mg (6,6 %) eller placebo (7,8 %). På liknande sätt som för placebo, rapporterades urinvägsinfektioner oftare för empagliflozin hos patienter med kroniska eller återkommande urinvägsinfektioner i anamnesen. Urinvägsinfektionernas svårighetsgrad (d.v.s. lindrig/måttlig/svår) var likartad jämfört med placebo. Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för empagliflozin 10 mg jämfört med placebo hos kvinnliga patienter, men detta gällde inte för empagliflozin 25 mg. Frekvenserna av urinvägsinfektioner var låga för manliga patienter och var jämnt fördelade över behandlingsgrupperna.

### Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner rapporterades oftare hos metforminbehandlade patienter som fick empagliflozin 10 mg (4,0 %) och empagliflozin 25 mg (3,9 %) jämfört med placebo (1,3 %), och rapporterades oftare för empagliflozin jämfört med placebo hos kvinnliga patienter. Skillnaden i frekvens var mindre markant hos manliga patienter. De genitala infektionerna var av lindrig eller måttlig grad; ingen var svår.

### Ökad urinering

Som förväntat från verkningsmekanismen observerades ökad urinering (bedömning utifrån fördefinierade termer, som inbegrep pollakiuri, polyuri och nokturi) i högre frekvens hos metforminbehandlade patienter som fick empagliflozin 10 mg (3,0 %) och empagliflozin 25 mg (2,9 %) jämfört med placebo (1,4 %) som tillägg till metforminbehandling. Ökad urinering var i de flesta fall av lindrig eller måttlig grad. Frekvensen av rapporterad nokturi var jämförbar mellan placebo och empagliflozin (< 1 %).

### Volymförlust

Den totala frekvensen av volymförlust (inklusive de fördefinierade termerna sänkt (ambulatoriskt) blodtryck, sänkt systoliskt blodtryck, uttorkning, hypotoni, hypovolemi, ortostatisk hypotoni och synkope) var låg hos metforminbehandlade patienter som behandlades med empagliflozin: 0,6 % för empagliflozin 10 mg, 0,3 % för empagliflozin 25 mg och 0,1 % för placebo. Effekten av empagliflozin på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus för patienter i åldern 75 år och äldre. Hos patienter  $\geq 75$  år har volymförlust rapporterats hos en enda patient som behandlades med empagliflozin 25 mg som tillägg till metforminbehandling.

### Ökat blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet

Den totala frekvensen av patienter med ökat blodkreatinin och minskad glomerulär filtrationshastighet var likvärdig för empagliflozin och placebo som tillägg till metformin (ökat blodkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,5 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %; minskad glomerulär filtrationshastighet: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,2 %). Initiala kreatininökningar och initiala minskningar i estimerad glomerulär filtrationshastighet hos patienter som behandlas med empagliflozin som tillägg till metforminbehandling var generellt sett övergående under kontinuerlig behandling eller reversibla efter utsättning av läkemedelsbehandling.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

#### Empagliflozin

I kontrollerade kliniska studier visade engångsdoser på upp till 800 mg empagliflozin (motsvarande 32 gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen) hos friska frivilliga och upprepade doser på upp till 100 mg empagliflozin (motsvarande 4 gånger den högsta rekommenderade dagliga dosen) hos patienter med diabetes mellitus typ 2 ingen toxicitet. Empagliflozin ökade uringlukosutsöndringen vilket ledde till en ökad urinvolym. Den observerade ökningen av urinvolymen var inte dosberoende och är inte kliniskt betydelsefull. Det finns ingen erfarenhet av doser över 800 mg hos människa.

#### Metformin

Hypoglykemi har inte observerats vid metformindoser på upp till 85 g, även om laktacidosis uppträdde under dessa förhållanden. Hög överdos av metformin eller samtidiga riskfaktorer kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är ett medicinskt akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus.

### Behandling

Om en överdos inträffar ska lämplig behandling utifrån patientens kliniska status sättas in. Den effektivaste metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys. Avlägsnande av empagliflozin genom hemodialys har inte studerats.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD20

## Verkningsmekanism

Synjardy kombinerar två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes mellitus typ 2: empagliflozin, en hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2), och metforminhydroklorid, som tillhör biguanidklassen.

### Empagliflozin

Empagliflozin är en reversibel, mycket potent ( $IC_{50}$  på 1,3 nmol) och selektiv kompetitiv hämmare av SGLT2. Empagliflozin inhiberar inte andra glukostransportörer viktiga för glukostransport i perifera vävnader och är 5 000 gånger mer selektivt för SGLT2 kontra SGLT1, den huvudsakliga transportören ansvarig för glukosupptaget i tarmen. SGLT2 uttrycks kraftigt i njuren medan uttryck i andra vävnader är frånvarande eller mycket låg. I egenskap av den dominerande transportören ansvarar den för återupptag av glukos från det glomerulära filtratet tillbaka in i cirkulationen. Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi filtreras och reabsorberas en större mängd glukos.

Empagliflozin förbättrar den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 genom att minska det renala glukosåterupptaget. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom denna glukuretiska mekanism är beroende av blodglukoskoncentration och GFR. Hämmning av SGLT2 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi leder till att överskott av glukos utsöndras i urinen. Initiering av empagliflozin ökar dessutom utsöndringen av natrium vilket leder till osmotisk diures och minskad intravaskulär volym.

Hos patienter med diabetes mellitus typ 2, ökade uringlukosutsöndringen omedelbart efter den första dosen av empagliflozin och är kontinuerlig över det 24 timmar långa doseringsintervallet. En ökad uringlukosutsöndring bibehölls till slutet av den fyra veckor långa behandlingsperioden, på i genomsnitt cirka 78 g/dag med empagliflozin 25 mg. Ökad uringlukosutsöndring resulterade i en omedelbar minskning av plasmaglukosnivåer hos patienter med diabetes mellitus typ 2.

Empagliflozin förbättrar både fastande och postprandiella plasmaglukosnivåer. Empagliflozins verkningsmekanism är oberoende av betacellsfunktionen och insulinsekretionen och detta bidrar till en låg risk för hypoglykemi. Förbättring av surrogatmarkörer för betacellsfunktion, inklusive Homeostasis Model Assessment- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ) noterades. Dessutom utlöser uringlukosutsöndring kaloriförlust, åtföljt av förlust av kroppsfett och sänkt kroppsvikt. Den glukosuri som observeras med empagliflozin, åtföljs av mild diures vilket kan bidra till varaktig och måttlig sänkning av blodtrycket. Den glukosuri, natriures och osmotiska diures som observerades med empagliflozin kan bidra till förbättringen av kardiovaskulära utfall.

### Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både basal och postprandiell plasmaglukos. Det stimulerar inte insulininsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka genom 3 mekanismer:

- minskning av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen
- ökning av insulinkänsligheten och förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen
- och fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att påverka glykogensyntas. Metformin ökar transportkapaciteten hos alla hittills kända typer av membranglukostransportörer (GLUT).

Hos människor har metformin oberoende av sin verkan på blodsockernivån en gynnsam effekt på lipidmetabolismen. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade medellånga eller långa kliniska studier: metformin sänker nivåerna av totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

## Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättrad glykemisk kontroll och reducerad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är viktiga delar i behandlingen av typ 2-diabetes.

Glykemisk effekt och kardiovaskulära utfall har utvärderats för totalt 10 366 patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlades i 9 dubbelblinda, placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade kliniska studier som pågick i minst 24 veckor, varav 2 950 patienter erhöll empagliflozin 10 mg och 3 701 erhöll empagliflozin 25 mg som tillägg till metforminbehandling. Av dessa behandlades 266 eller 264 patienter med empagliflozin 10 mg respektive 25 mg som tillägg till metformin plus insulin.

Behandling med empagliflozin i kombination med metformin med eller utan andra diabetesläkemedel (pioglitazon, sulfonureid, DPP-4-hämmare och insulin) ledde till kliniskt relevanta förbättringar av HbA1c, fasteplasmaglukos (FPG), kroppsvikt och systoliskt och diastoliskt blodtryck. Administrering av empagliflozin 25 mg resulterade i en högre andel patienter som uppnådde ett mål-HbA1c på mindre än 7 % och färre patienter som behöver tilläggsbehandling jämfört med empagliflozin 10 mg och placebo. Hos patienter i åldern 75 år och äldre observerades numeriskt lägre minskningar av HbA1c med empagliflozinbehandling. Högre HbA1c-värde vid baslinjen var associerat med en större sänkning av HbA1c. Empagliflozin som komplement till standardbehandling reducerade dessutom kardiovaskulär mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

### Empagliflozin som tillägg till metformin, sulfonureider, pioglitazon

Empagliflozin som tillägg till metformin eller metformin och en sulfonureid, eller pioglitazon och metformin resulterade i statistiskt signifikanta ( $p < 0,0001$ ) sänkningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 3). Dessutom resulterade det i en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo.

I den dubbelblinda placebokontrollerade förlängningen av dessa studier bibehölls sänkningar av HbA1c, kroppsvikt och blodtryck fram till vecka 76.

Tabell 3: Effekter i 24-veckors placebokontrollerade studier

<b>Tillägg till metforminterapi<sup>a</sup></b>			
	<b>placebo</b>	<b>empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Baslinje (medelvärde)	7,90	7,94	7,86
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA1c &lt; 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Kroppsvikt (kg)</b>			
Baslinje (medelvärde)	79,73	81,59	82,21
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>Systoliskt blodtryck (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	128,6	129,6	130,0
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Tillägg till metformin och sulfonureidbehandling<sup>a</sup></b>			

	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Baslinje (medelvärde)	8,15	8,07	8,10
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA1c &lt; 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Kroppsvikt (kg)</b>			
Baslinje (medelvärde)	76,23	77,08	77,5
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>Systoliskt blodtryck (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	128,8	128,7	129,3
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
<b>Tillägg till behandling med pioglitazon + metformin<sup>b</sup></b>			
	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Baslinje (medelvärde)	8,15	8,07	8,10
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA1c &lt; 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Kroppsvikt (kg)</b>			
Baslinje (medelvärde)	79,45	79,44	80,98
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
<b>Systoliskt blodtryck (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	125,5	126,3	126,3
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

<sup>a</sup> Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

<sup>b</sup> Subgruppsanalys för patienter som står på en ytterligare bakgrund av metformin (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

<sup>2</sup> Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella, bekräftande testförfarandet

<sup>3</sup> LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna



\*p-värde < 0,0001

\*\* p-värde < 0,01

#### *Empagliflozin i kombination med metformin till tidigare obehandlade patienter*

En 24 veckor lång faktoriell design-studie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten av empagliflozin till tidigare obehandlade patienter. Behandling med empagliflozin i kombination med metformin (5 mg och 500 mg; 5 mg och 1000 mg; 12,5 mg och 500 mg samt 12,5 mg och 1000 mg 2 gånger dagligen) gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c (Tabell 4) och medförde större minskningar i FPG (jämfört med de enskilda komponenterna) och kroppsvikt (jämfört med metformin).

Tabell 4: Effekter resultat vid 24 veckor vid jämförelse mellan empagliflozin i kombination med metformin och de enskilda komponenterna<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformin <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Ingen Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Ingen Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Baslinje (medelvärde)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Jämförelse med empa (95 % KI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Jämförelse med met (95 % KI) <sup>1</sup>	-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

<sup>1</sup> Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

<sup>a</sup> Analyserna gjordes på den fullständiga analysuppsättningen (FAS) med hjälp av observerade fall (OC, Observed Cases)

<sup>b</sup> Administrerad i två lika delade doser per dag när de gavs tillsammans med metformin

<sup>c</sup> Administrerad i två lika delade doser per dag

\*p≤0,0062 för HbA1c

#### *Empagliflozin hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och linagliptin*

Hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och linagliptin 5 mg resulterade behandling med både empagliflozin 10 mg och 25 mg i statistiskt signifikanta (p < 0,0001) minskningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 5). Dessutom resulterade det i kliniskt meningsfulla minskningar av FPG, systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 5: Effektsresultat av en 24 veckor lång placebokontrollerad studie hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och linagliptin 5 mg

<b>Tillägg till metformin och linagliptin 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	7,96	7,97	7,97
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Patienter (%) som uppnår HbA1c &lt;7 % med HbA1c vid baslinje ≥7 %<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Kropssvikt (kg)<sup>3</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	82,3	88,4	84,4
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>SBP (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	130,1	130,4	131,0
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

<sup>2</sup> Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans; inte del av det sekventiella testförfarandet för sekundära effektmått

<sup>3</sup> MMRM-modell av FAS (OC) inkluderade baslinje-HbA1c, baslinje-eGFR (MDRD), geografiskt område, besök, behandling och treatment-by-visit-interaktion. För vikten är baslinjevikten medtagen.

<sup>4</sup> MMRM-modell inkluderade baslinje-SBP och baslinje-HbA1c som linjär(a) kovariat(er), och baslinje-eGFR, geografiskt område, behandling, besök, och treatment-by-visit-interaktion som fasta effekter.

<sup>5</sup> Patienter som randomiserades till placebogruppen fick placebo plus linagliptin 5 mg med metformin som bakgrundsbehandling

<sup>6</sup> Patienter som randomiserades till grupperna empagliflozin 10 mg eller 25 mg, fick empagliflozin 10 mg eller 25 mg och linagliptin 5 mg med metformin som bakgrundsbehandling

\* p-värde <0,0001

I en förspecifierad subgrupp av patienter med baslinje-HbA1c större än eller lika med 8,5 % var minskningen från baslinjen av HbA1c -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg vid 24 veckor (p <0,0001) jämfört med placebo.

#### *Empagliflozin 24-månaders data, som tillägg till metformin jämfört med glimepirid*

I en studie som jämförde effekt och säkerhet för empagliflozin 25 mg jämfört med glimepirid (upp till 4 mg per dag) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin, resulterade behandling med empagliflozin dagligen i överlägsen reduktion av HbA1c (tabell 6), och en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, jämfört med glimepirid. Empagliflozin dagligen resulterade i en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten, systoliskt och diastoliskt blodtryck samt en statistiskt signifikant lägre andel patienter med hypoglykemiska händelser jämfört med glimepirid (2,5 % för empagliflozin, 24,2 % för glimepirid, p < 0,0001).

Tabell 6: Effektergebnat vecka 104 i en aktivt kontrollerad studie som jämförde empagliflozin med glimepirid som tillägg till metformin<sup>a</sup>

	<b>empagliflozin 25 mg</b>	<b>glimepirid<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Baslinje (medelvärde)	7,92	7,92
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Skillnad jämfört med glimepirid <sup>1</sup> (97,5 % KI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA1c &lt; 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Kroppsvikt (kg)</b>		
Baslinje (medelvärde)	82,52	83,03
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Skillnad jämfört med glimepirid <sup>1</sup> (97,5 % KI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
<b>Systoliskt blodtryck (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Baslinje (medelvärde)	133,4	133,5
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Skillnad jämfört med glimepirid <sup>1</sup> (97,5 % KI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

<sup>a</sup> Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

<sup>b</sup> Upp till 4 mg glimepirid

<sup>1</sup> Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

<sup>2</sup> Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella, bekräftande testförfarandet

<sup>3</sup> LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna

\*p-värde < 0,0001 för icke-underlägsenhet (non-inferiority) och p-värde= 0,0153 för överlägsenhet

\*\*p-värde < 0,0001

### Tillägg till insulinbehandling

#### *Empagliflozin som tillägg till flerdosinsulin*

Effekt och säkerhet för empagliflozin som tillägg till flerdosinsulin, med samtidig metforminbehandling, utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som pågick under 52 veckor. Under de första 18 veckorna, och de sista 12 veckorna, hölls insulindosen stabil, men justerades för att uppnå preprandiella glukosnivåer < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], och postprandiella glukosnivåer < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] mellan vecka 19 och 40.

Vid vecka 18 uppvisade empagliflozin statistiskt signifikant förbättring av HbA1c jämfört med placebo (tabell 7).

Vid vecka 52 resulterade behandling med empagliflozin i en statistiskt signifikant sänkning av HbA1c och insulinsparande jämfört med placebo och en minskad kroppsvikt.

Tabell 7: Effektsresultat vid 18 och 52 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till upprepade dagliga doser av insulin med samtidig metforminbehandling

	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) vid vecka 18<sup>a</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	8,29	8,42	8,29
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
<b>HbA1c (%) vid vecka 52<sup>b</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	8,26	8,43	8,38
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA1c &lt; 7 % med HbA1c vid baslinjen ≥ 7 % vid vecka 52<sup>b, 2</sup></b>	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
<b>Insulindos (IE/dag) vid vecka 52<sup>b, 3</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	91,01	91,77	90,22
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	12,84	0,22	-2,25
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
<b>Kroppsvikt (kg) vid vecka 52<sup>b</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	97,78	98,86	94,93
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

<sup>a</sup> Subgruppsanalys för patienter som står på en ytterligare bakgrund av metformin (FAS, LOCF)

<sup>b</sup> Subgruppsanalys för patienter som står på en ytterligare bakgrund av metformin (fullföljande patienter *Per Protocol Set*, LOCF)

<sup>1</sup> Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

<sup>2</sup> Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella, bekräftande testförfarandet

<sup>3</sup> Vecka 19-40: 'treat-to-target'-regim för dosjustering av insulin för att uppnå fördefinierade glukosmålnivåer (pre-prandiella < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandiella < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\* p-värde ≤ 0,0005

\*\* p-värde < 0,005

#### *Empagliflozin som tillägg till basinsulin*

Effekt och säkerhet för empagliflozin som tillägg till basinsulin, med samtidig metforminbehandling, utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som pågick under 78 veckor. Under de första 18 veckorna hölls insulindosen stabil, men justerades för att uppnå en FPG < 110 mg/dl de följande 60 veckorna.

Vecka 18 uppvisade empagliflozin en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c. En större andel av patienterna som behandlades med empagliflozin och med ett HbA1c vid baslinje ≥ 7,0 % uppnådde ett mål-HbA1c på < 7 % jämfört med placebo (tabell 8).

Vecka 78 kvarstod minskningen av HbA1c och reduktionen av insulinbehovet till följd av empagliflozin. Dessutom resulterade empagliflozin i en minskning av FPG, kroppsvikt och blodtryck.

Tabell 8: Effektergebnat vid 18 och 78 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till basinsulin med metformin<sup>a</sup>

	placebo	empagliflozin 10 mg	empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c (%) vid vecka 18</b>			
Baslinje (medelvärde)	8,02	8,21	8,35
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Skilnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c (%) vid vecka 78</b>			
Baslinje (medelvärde)	8,03	8,24	8,29
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Skilnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
<b>Basinsulindos (IE/dag) vid vecka 78</b>			
Baslinje (medelvärde)	49,61	47,25	49,37
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Skilnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

<sup>a</sup> Subgruppsanalys av den fullständiga analysuppsättningen (FAS) för patienter som stod på en ytterligare bakgrund av metformin – fullföljande patienter, med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

<sup>1</sup> medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

\* p-värde < 0,0001

\*\* p-värde ≤ 0,025

#### Empagliflozin och linagliptin som tilläggsterapi till metformin

I en dubbelblind studie på patienter med otillräcklig glykemisk kontroll gav 24 veckors behandling med båda doserna av empagliflozin plus linagliptin som tillägg till metforminbehandling statistiskt signifikanta ( $p < 0,0001$ ) minskningar av HbA1c (en förändring från baslinje på -1,08 % för empagliflozin 10 mg plus linagliptin 5 mg, -1,19 % för empagliflozin 25 mg plus linagliptin 5 mg, -0,70 % för linagliptin 5 mg). Jämfört med linagliptin 5 mg gav båda doserna av empagliflozin plus linagliptin 5 mg statistiskt signifikanta minskningar av FPG och blodtryck. Båda doserna gav likartade statistiskt signifikanta minskningar av kroppsvikten, uttryckt i kg och som procentuell förändring. En större andel av patienterna som hade ett HbA1c vid baslinje  $\geq 7,0$  % och som behandlades med empagliflozin plus linagliptin uppnådde ett mål-HbA1c på  $< 7$  % jämfört med linagliptin 5 mg. Kliniskt betydelsefulla minskningar av HbA1c kvarstod i 52 veckor.

#### Empagliflozin två gånger dagligen jämfört med en gång dagligen som tillägg till metforminbehandling

Effekt och säkerhet för empagliflozin två gånger dagligen jämfört med en gång dagligen (daglig dos 10 mg och 25 mg) som tilläggsterapi till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som pågick under 16 veckor. Alla behandlingar med empagliflozin gav signifikanta minskningar av HbA1c från baslinjen (totalt medelvärde 7,8 %) efter 16 veckors behandling jämfört med placebo. Behandlingar med empagliflozin två gånger dagligen på en bakgrund av metformin ledde till jämförbara minskningar i HbA1c jämfört med behandlingar en gång dagligen med en behandlingsskilnad, med avseende på reduktion av HbA1c från baslinjen till vecka 16, på -0,02 % (95 % KI -0,16; 0,13) för empagliflozin 5 mg två gånger dagligen jämfört med 10 mg en gång dagligen, och -0,11 % (95 % KI -0,26; 0,03) för empagliflozin 12,5 mg två gånger dagligen jämfört med 25 mg en gång dagligen.

### Kardiovaskulära händelser

Den dubbelblinda, placebokontrollerade EMPA-REG OUTCOME-studien jämförde poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg med placebo som komplement till standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom. Totalt 7 020 patienter behandlades (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) och följdes i 3,1 år (median). Genomsnittsåldern var 63 år, genomsnittligt HbA1c var 8,1 %, och 71,5 % var män. Vid baslinjen behandlades 74 % av patienterna med metformin, 48 % med insulin och 43 % med en sulfonureid. Ungefär hälften av patienterna (52,2 %) hade eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Vid vecka 12 observerades en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA1c jämfört med baslinjen på 0,11 % (0,02) i placebogruppen, 0,65 % (0,02) och 0,71 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin. Efter de första 12 veckorna var den glykemiska kontrollen optimerad oberoende av studiebehandling. Därför dämpades effekten vid vecka 94 med en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA1c på 0,08 % (0,02) i placebogruppen, 0,50 % (0,02) och 0,55 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin.

Empagliflozin var överlägset bättre på att reducera det primära sammansatta utfallsmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke, jämfört med placebo. Behandlingseffekten drevs av en signifikant minskning av kardiovaskulär död utan någon signifikant förändring av icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Minskningen av kardiovaskulär död var jämförbar för empagliflozin 10 mg och 25 mg (figur 1) och bekräftades av en förbättrad total överlevnad (tabell 9).

Effekten att förebygga kardiovaskulär mortalitet har inte entydligt kunnat fastställas hos patienter som använder DPP-4-hämmare eller hos svarta patienter, eftersom representationen av dessa grupper var begränsad i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Tabell 9: Behandlingseffekt för det primära sammansatta utfallsmåttet, dess komponenter och mortalitet<sup>a</sup>

	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozin<sup>b</sup></b>
N	2 333	4 687
<b>Tid till första händelsen av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke) N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Risikovot kontra placebo (95,02 % KI) <sup>*</sup>		0,86 (0,74; 0,99)
p-värde för överlägsenhet		0,0382
<b>Kardiovaskulär död N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Risikovot kontra placebo (95 % KI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-värde		<0,0001
<b>Icke-fatal hjärtinfarkt N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Risikovot kontra placebo (95 % KI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-värde		0,2189
<b>Icke-fatal stroke N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Risikovot kontra placebo (95 % KI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-värde		0,1638
<b>Total mortalitet N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Risikovot kontra placebo (95 % KI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-värde		<0,0001
<b>Icke-kardiovaskulär mortalitet N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Risikovot kontra placebo (95 % KI)		0,84 (0,60; 1,16)

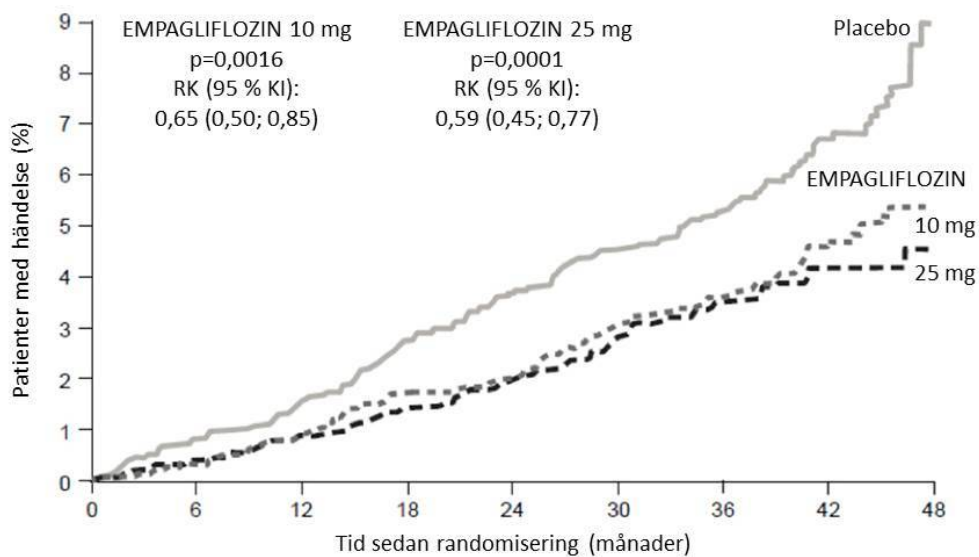
<sup>a</sup> Behandlad grupp (TS – Treated set), dvs. patienter som fick minst en dos studieläkemedel

<sup>b</sup> Poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg

<sup>\*</sup> Eftersom data från studien inkluderades i en interimanalys tillämpades ett tvåsidigt konfidensintervall på 95,02 % vilket motsvarar ett p-värde på mindre än 0,0498 för signifikans.

Figur 1 Tid till händelse av kardiovaskulär död i EMPA-REG OUTCOME-studien

### Individuella empagliflozindoser kontra placebo



Antal i riskzonen										
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201	
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213	
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177	

#### Postprandiell glukos efter 2 timmar

Behandling med empagliflozin som tillägg till metformin eller metformin plus sulfonureid resulterade i en kliniskt relevant förbättring av 2-timmars postprandiell glukos (måltidsbelastningstest) efter 24 veckor (tillägg till metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, tillägg till metformin plus sulfonureid: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

#### Patienter med HbA1c vid baslinje $\geq 9\%$

I en förspecificerad analys av patienter med HbA1c vid baslinje  $\geq 9,0\%$  resulterade behandling med empagliflozin 10 mg eller 25 mg som tillägg till metformin i en statistiskt signifikant minskning av HbA1c vid vecka 24 (justerad medelförändring från baslinjen på -1,49 % för empagliflozin 25 mg, -1,40 % för empagliflozin 10 mg och -0,44 % för placebo).

#### Kroppsvikt

I en förspecificerad poolad analys av fyra placebokontrollerade studier resulterade behandling med empagliflozin (varvid 68 % av alla patienter stod på en metforminbakgrund) i kroppsviktsminskning jämfört med placebo vid vecka 24 (-2,04 kg för empagliflozin 10 mg, -2,26 kg för empagliflozin 25 mg och -0,24 kg för placebo) som kvarstod fram till vecka 52 (-1,96 kg för empagliflozin 10 mg, -2,25 kg för empagliflozin 25 mg och -0,16 kg för placebo).

#### Blodtryck

Effekt och säkerhet av empagliflozin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 12 veckor hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och högt blodtryck som fick olika antidiabetika och upp till 2 antihypertensiva behandlingar. Behandling med empagliflozin en gång dagligen resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c, och 24 timmars genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck uppmätt genom ambulatorisk blodtrycksmätning (tabell 10). Behandling med empagliflozin gav sänkt sittande systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Tabell 10: Effektresultat vecka 12 i en placebokontrollerad studie av empagliflozin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och okontrollerat blodtryck<sup>a</sup>

	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) vid vecka 12<sup>1</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	7,90	7,87	7,92
Förändring från baslinjen <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (95 % KI) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
<b>24 timmars systoliskt blodtryck vid vecka 12<sup>3</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	131,72	131,34	131,18
Förändring från baslinjen <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Skillnad jämfört med placebo <sup>4</sup> (95 % KI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>24 timmars diastoliskt blodtryck vid vecka 12<sup>3</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	75,16	75,13	74,64
Förändring från baslinjen <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Skillnad jämfört med placebo <sup>5</sup> (95 % KI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> Fullständig analysuppsättning (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, värden efter tilläggsbehandling med antidiabetika uteslutna

<sup>2</sup> Genomsnitt justerat för HbA1c vid baslinjen, eGFR vid baslinjen, geografisk region och antal blodtryckssänkande medel

<sup>3</sup> LOCF, värden efter tilläggsbehandling med antidiabetika eller ändrad behandling med antihypertensiva uteslutna

<sup>4</sup> Genomsnitt justerat för systoliskt blodtryck vid baslinjen, HbA1c vid baslinjen, eGFR vid baslinjen, geografiskt område och antal blodtryckssänkande medel

<sup>5</sup> Genomsnitt justerat för diastoliskt blodtryck vid baslinjen, HbA1c vid baslinjen, eGFR vid baslinjen, geografisk region och antal blodtryckssänkande medel

\* p-värde < 0,0001

\*\* p-värde < 0,001

I en förspecificerad poolad analys av fyra placebokontrollerade studier resulterade behandling med empagliflozin (68 % av alla patienter stod på en metforminbakgrund) i en sänkning av systoliskt blodtryck (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) jämfört med placebo (-0,5 mmHg) och diastoliskt blodtryck (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) jämfört med placebo (-0,5 mmHg) vid vecka 24, som kvarstod fram till vecka 52.

### Metformin

Den prospektiva, randomiserade studien (UKPDS) har fastställt den långsiktiga nyttan av intensiv blodsockerkontroll vid diabetes mellitus typ 2. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande med enbart kost visade:

- en signifikant minskning av den absoluta risken för någon diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart kost (43,3 händelser/1 000 patientår), p= 0,0023, och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonureid och insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår), p= 0,0034
- en signifikant minskning av den absoluta risken för någon diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, enbart kost 12,7 händelser/1 000 patientår, p= 0,017
- en signifikant minskning av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår, jämfört med enbart kost 20,6 händelser/1 000 patientår, (p= 0,011) och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonureid och insulin i monoterapi (18,9 händelser/1 000 patientår) (p= 0,021)
- en signifikant minskning av den absoluta risken för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart kost (18 händelser/1 000 patientår), (p= 0,01).



### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Synjardy för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Synjardy

Resultaten av bioekvivalensstudier på friska försökspersoner visade att Synjardy (empagliflozin/metforminhydroklorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg och 12,5 mg/1000 mg kombinationstabletter är bioekvivalenta med samtidig administrering av motsvarande doser av empagliflozin och metformin som separata tabletter.

Administrering av empagliflozin/metformin 12,5 mg/1 000 mg vid samtidigt födointag ledde till en minskning av AUC med 9 % och en minskning av  $C_{\max}$  med 28 % för empagliflozin, jämfört med fasta. För metformin minskade AUC med 12 % och  $C_{\max}$  med 26 % jämfört med fasta. Den observerade effekten av föda på empagliflozin och metformin bedöms inte vara kliniskt relevant. Eftersom det rekommenderas att metformin ges tillsammans med måltider, bör dock även Synjardy ges tillsammans med mat.

Nedanstående uppgifter speglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i Synjardy.

### Empagliflozin

#### Absorption

Farmakokinetiken för empagliflozin har undersökts noga hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Efter oral administrering absorberades empagliflozin snabbt med maximala plasmakoncentrationer vid ett  $t_{\max}$ -medianvärde på 1,5 timmar efter dosering. Därefter sjönk plasmakoncentrationerna bifasiskt, med en snabb distributionsfas och en relativt långsam terminal fas. Genomsnittlig AUC och  $C_{\max}$  i plasma vid steady state var 1 870 nmol.h respektive 259 nmol/l med empagliflozin 10 mg och 4 740 nmol.h och 687 nmol/l med empagliflozin 25 mg en gång dagligen. Den systemiska exponeringen för empagliflozin ökade proportionellt mot dosen. De farmakokinetiska parametrarna för empagliflozin efter en engångsdos och vid steady state var liknade, vilket tyder på linjär farmakokinetik med avseende på tiden. Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik för empagliflozin mellan friska frivilliga och patienter med typ 2-diabetes.

Farmakokinetiken för 5 mg empagliflozin två gånger dagligen och 10 mg empagliflozin en gång dagligen jämfördes hos friska försökspersoner. Den totala exponeringen ( $AUC_{ss}$ ) för empagliflozin under en 24-timmarsperiod med empagliflozin 5 mg två gånger dagligen liknade den för empagliflozin 10 mg givet en gång dagligen. Som väntat gav empagliflozin 5 mg två gånger dagligen lägre  $C_{\max}$  och högre dalkoncentrationer av empagliflozin i plasma ( $C_{\min}$ ) jämfört med 10 mg empagliflozin en gång dagligen.

Administrering av empagliflozin 25 mg efter intag av en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll resulterade i något lägre exponering; AUC minskade med cirka 16 % och  $C_{\max}$  med cirka 37 % jämfört med fastande tillstånd. Den observerade effekten av föda på farmakokinetiken för empagliflozin bedömdes inte vara kliniskt relevant och empagliflozin kan tas antingen med eller utan mat. Liknande resultat erhöles när Synjardy (empagliflozin/metformin) kombinationstabletter administrerades tillsammans med en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll.

#### Distribution

Den synbara distributionsvolymen vid steady state uppskattades till 73,8 l baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Efter administrering av en oral [ $^{14}\text{C}$ ]-empagliflozinlösning till friska frivilliga, var fördelningen till röda blodkroppar cirka 37 % och plasmaproteinbindningen var 86 %.

### Metabolism

Inga huvudmetaboliter av empagliflozin detekterades i humanplasma (definierat som minst 10 % av det totala läkemedelsrelaterade materialet) och de mest förekommande metaboliterna var tre glukuronidkonjugat (2-, 3- och 6-O-glukuronid). *In vitro*-studier tyder på att den huvudsakliga metaboliseringsvägen för empagliflozin hos människa är genom glukuronidering av uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferaserna UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 och UGT1A9.

### Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys, uppskattades den skenbara terminala halveringstiden av empagliflozin till 12,4 timmar och skenbar oral clearance var 10,6 l/timme. Den interindividuella variabiliteten och residualvariabiliteten för oral clearance för empagliflozin var 39,1 % respektive 35,8 %. Med dosering en gång dagligen, nåddes steady state-plasmakoncentrationer av empagliflozin vid den femte dosen. I överensstämmelse med halveringstiden, observerades upp till 22 % ackumulering, med avseende på AUC, vid steady state. Efter administrering av en oral [<sup>14</sup>C]-empagliflozinlösning till friska frivilliga, eliminerades cirka 96 % av läkemedelsrelaterad radioaktivitet via feces (41 %) eller urin (54 %). Majoriteten av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten i feces var oförändrad moderssubstans och ungefär hälften av den läkemedelsrelaterade radioaktivitet som utsöndrades i urin var oförändrad moderssubstans.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 - < 90 ml/min) och patienter med njursvikt/terminal njursjukdom (ESRD), ökade AUC för empagliflozin med cirka 18 %, 20 %, 66 % respektive 48 % jämfört med personer med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var liknande hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och njursvikt/terminal njursvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var ungefär 20 % högre hos patienter med lätt och gravt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys visade att skenbar oral clearance för empagliflozin minskade med en minskning av kreatininclearance, vilket leder till en ökad läkemedelsexponering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos försökspersoner med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion ökade, enligt Child-Pugh klassificering, AUC för empagliflozin med ungefär 23 %, 47 % och 75 % och C<sub>max</sub> med cirka 4 %, 23 % och 48 %, respektive, jämfört med personer med normal leverfunktion.

#### *Kroppsmasseindex (BMI)*

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade BMI ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin. I denna analys uppskattades AUC vara 5,82 %, 10,4 % och 17,3 % lägre hos patienter med BMI på 30, 35 och 45 kg/m<sup>2</sup>, jämfört med personer med ett BMI på 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Kön*

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade kön ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin.

#### *Ras*

I den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattades AUC vara 13,5 % högre hos asiater med ett BMI på 25 kg/m<sup>2</sup> jämfört med icke-asiater med ett BMI på 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Äldre*

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin.

#### *Pediatrik population*

Studier som karakteriserar farmakokinetiken för empagliflozin hos pediatrika patienter har inte utförts.

## Metformin

### Absorption

Efter en oral dos metformin uppnås  $T_{max}$  inom 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för en tablett med 500 mg eller 850 mg metforminhydroklorid är cirka 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en oral dos var den icke-absorberade fraktionen i feces 20-30 %. Efter oral administrering är absorptionen av metformin mättnadsbar och ofullständig. Farmakokinetiken för absorptionen av metformin förmodas vara icke-linjär. Vid rekommenderade metformindoser och doseringsscheman uppnås plasmakoncentrationen vid steady-state inom 24-48 timmar och är i allmänhet mindre än 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{max}$ ) inte 5 µg/ml, inte ens vid maximala doser.

Föda minskar absorptionsgraden av metformin och fördröjer absorptionen något. Efter administrering av en dos på 850 mg metforminhydroklorid sågs 40 % lägre maximal plasmakoncentration, en 25-procentig minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa sänkningar är ej känd.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin fördelas till erythrocyterna. Toppen i blod är lägre än toppen i plasma och uppträder vid ungefär samma tidpunkt. Erythrocyterna utgör förmodligen en 2-kompartimentdistributionsmodell. Medelvärdet på distributionsvolymen ( $V_d$ ) låg i intervallet 63-276 l.

### Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människor.

### Eliminering

Renalt clearance för metformin är > 400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en oral dos är den skenbara terminala halveringstiden cirka 6,5 timmar.

När njurfunktionen är nedsatt minskar renala clearance proportionellt mot kreatininclearance och således förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

### Särskilda populationer

#### *Pediatrik population*

Studie på engångsdoser: efter engångsdoser av metforminhydroklorid 500 mg uppvisade pediatrika patienter en liknande farmakokinetisk profil som observerades hos friska vuxna.

Studie på upprepad dosering: Efter upprepade doser på 500 mg två gånger dagligen i 7 dagar till pediatrika patienter var den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) och den systemiska exponeringen ( $AUC_{0-t}$ ) cirka 33 % respektive 40 % lägre jämfört med vuxna diabetiker som fick upprepade doser på 500 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Eftersom dosen titreras individuellt baserat på glykemisk kontroll, har detta begränsad klinisk relevans.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Empagliflozin och metformin

Allmäntoxicitetsstudier på råttor på upp till 13 veckor genomfördes med kombinationen av empagliflozin och metformin och visade inte några ytterligare målorgan jämfört med enbart empagliflozin eller metformin. Vissa reaktioner ökade vid kombinationsbehandling, såsom effekter på njurfysiologi, elektrolytbalans och syra-basstatus. Endast hypokloremi betraktades dock som oönskad effekt vid exponeringar på cirka 9 respektive 3 gånger den kliniska AUC-exponeringen vid den maximala rekommenderade dosen av empagliflozin respektive metformin.

En studie av embryofetal utveckling på dräktiga råttor indikerade inte någon teratogen effekt som tillskrevs den samtidiga administreringen av empagliflozin och metformin vid exponeringar på cirka 14 gånger den kliniska AUC-exponering av empagliflozin som är associerad med den högsta dosen, och fyra gånger den kliniska AUC-exponering av metformin som är associerad med dosen på 2 000 mg.

### Empagliflozin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, fertilitet och tidig embryonal utveckling visar inte några särskilda risker för människa.

I långsiktiga toxicitetsstudier på gnagare och hund observerades tecken på toxicitet vid exponeringar större än eller lika med 10 gånger den kliniska dosen empagliflozin. Det mesta av toxiciteten överensstämde med sekundär farmakologi relaterad till uringlukosförlust och elektrolytobalans, inkluderande minskad kroppsvikt och minskad mängd kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, uttorkning, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar reflekterande ökad proteinmetabolism och glukoneogenes, urinförändringar såsom polyuri och glukosuri och mikroskopiska förändringar såsom mineralisering i njurarna och vissa mjuk- och kärlvävnader. Mikroskopiska bevis på effekterna av överdriven farmakologi i njure som observerats hos vissa arter inbegrep tubulär dilatation, och tubulär och bäckenmineralisering ungefär 4 gånger den kliniska AUC-exponeringen av empagliflozin associerad med dosen 25 mg.

Empagliflozin är inte genotoxiskt.

I en två år lång studie avseende karcinogenicitet ökade empagliflozin inte förekomsten av tumörer hos honråttor upp till den högsta dosen på 700 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 72 gånger maximal klinisk AUC-exponering för empagliflozin. I hanråttor observerades behandlingsrelaterade godartade kärlproliferativa lesioner (hemangiom) av den mesenteriska lymfkörteln vid den högsta dosen, men inte vid 300 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 26 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Interstitiella celltumörer i testiklarna observerades med högre incidens hos råttor vid 300 mg/kg/dag och högre, men inte vid 100 mg/kg/dag vilket motsvarar cirka 18 gånger den maximala kliniska exponeringen av empagliflozin. Båda tumörtyperna är vanliga hos råttor och det är osannolikt att de skulle vara relevanta för människa.

Empagliflozin ökade inte incidensen av tumörer i honmöss vid doser på upp till 1 000 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 62 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Empagliflozin inducerade njurtumörer hos hanmöss vid 1 000 mg/kg/dag, men inte vid 300 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 11 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Verkningsmekanismen bakom dessa tumörer är beroende av den naturliga predispositionen för njurpatologi hos hanmusen och en metabolisk väg som inte reflekterar den hos människa. Hanmössens njurtumörer betraktas inte vara relevanta för människa.

Vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering hos människa efter terapeutiska doser, hade empagliflozin inga negativa effekter på fertilitet eller tidig embryonal utveckling. Empagliflozin administrerat under organogenesen var inte teratogent. Endast vid maternellt toxiska doser orsakade empagliflozin också böjda ben i extremiteter hos råttor och ökad embryofetal förlust hos kanin.

Vid pre- och postnatala toxicitetsstudier på råttor observerades minskad viktökning hos avkomma vid maternella exponeringar på ungefär 4 gånger den maximala kliniska exponeringen för empagliflozin. Ingen sådan effekt sågs vid systemisk exponering motsvarande den maximala kliniska exponeringen för empagliflozin. Relevansen av detta fynd för människa är oklar.

I en studie av juvenil toxicitet hos råttor, då empagliflozin administrerades från dag 21 postnalt till dag 90 postnalt, sågs icke-kritisk, minimal till lindrig dilatation av njurtubuli och njurbäcken hos juvenila råttor endast vid 100 mg/kg/dygn, vilket ungefär motsvarar 11 gånger den maximala kliniska dosen på 25 mg. Dessa fynd förelåg ej efter en läkemedelsfri återhämningsperiod på 13 veckor.

## Metformin

Gångse studier av metformin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Vid dosnivåer på 500 mg/kg/dag administrerade till Wistar Hannover-råttor associerade med 7 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa (MRHD) av metformin observerades teratogenicitet orsakad av metformin, vilken främst visade sig som en ökning av antalet skelettmisbildningar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter och Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

#### Tablettkärna

Majsstärkelse

Kopovidon (nominellt K-värde 28)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk

Gul järnoxid (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter och Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter.

#### Tablettkärna

Majsstärkelse

Kopovidon (nominellt K-värde 28)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister i PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar med 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter och multiförpackningar med 120 (2 förpackningar med 60 x 1), 180 (2 förpackningar med 90 x 1) och 200 (2 förpackningar med 100 x 1) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

### Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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 filmdragerade tabletter

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 filmdragerade tabletter

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 filmdragerade tabletter

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 maj 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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  
Grekland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Synjardy 5 mg/850 mg tabletter  
empagliflozin/metformin HCl

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MULTIFÖRPACKNINGAR – INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 5 mg/850 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
90 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
100 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING – INKLUSIVE BLUE BOX –  
5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 90 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 100 x 1 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTRE KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter  
empagliflozin/metformin HCl

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MULTIFÖRPACKNINGAR – INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 5 mg/1000 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
90 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
100 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING – INKLUSIVE BLUE BOX –  
5 mg/1000 mg****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 90 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 100 x 1 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTRE KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MULTIFÖRPACKNINGAR – INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 12,5 mg/850 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
90 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
100 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING – INKLUSIVE BLUE BOX –  
12,5 mg/850 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 90 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 100 x 1 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTRE KARTONG**

#### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

#### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

#### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MULTIFÖRPACKNINGAR – INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 12,5 mg/1000 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
90 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.  
100 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING – INKLUSIVE BLUE BOX –  
12,5 mg/1000 mg**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 90 x 1 filmdragerade tabletter.  
Multiförpackning med 2 förpackningar med vardera 100 x 1 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till patienten

**Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter**  
**Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter**  
**Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter**  
**Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter**  
empagliflozin/metforminhydroklorid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Synjardy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Synjardy
3. Hur du tar Synjardy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Synjardy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Synjardy är och vad det används för**

Synjardy är ett diabetesläkemedel som innehåller två olika aktiva substanser som heter empagliflozin och metformin.

- Empagliflozin verkar genom att blockera ett protein i njurarna som kallas natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2). SGLT2 hindrar glukos (blodsocker) från att utsöndras i urinen genom att absorbera tillbaka glukos till blodet när det filtreras i njurarna. Genom att blockera detta protein gör läkemedlet att blodsocker, natrium (salt) och vatten avlägsnas via urinen. Blodsockernivåerna, som är för höga på grund av din typ 2-diabetes blir därmed lägre.
- Metformin verkar på ett annat sätt för att sänka blodsockernivåerna, främst genom att blockera bildningen av glukos i levern.

Synjardy används som tillägg till kost och motion för att behandla typ 2-diabetes hos vuxna patienter (18 år eller äldre) om diabetesen inte kan hållas under kontroll genom att man lägger till enbart metformin eller metformin tillsammans med andra läkemedel mot diabetes.

Synjardy kan också kombineras med andra läkemedel för behandling av diabetes. Det kan vara läkemedel som tas via munnen eller som ges som injektion, såsom insulin.

Dessutom kan Synjardy användas som ett alternativ till att ta både empagliflozin och metformin som separata tabletter. För att undvika överdosering är det viktigt att du inte fortsätter att ta de separata tablettorna med empagliflozin och metformin när du tar det här läkemedlet.

Det är viktigt att du fortsätter med de kost- och motionsprogram som rekommenderats av din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är en sjukdom som orsakas av både gener och livsstil. Om du har typ 2-diabetes, producerar din bukspottkörtel inte tillräckligt med insulin för att kunna kontrollera glukosnivån i blodet, och kroppen förmår inte använda sitt eget insulin effektivt. Detta ger höga nivåer glukos i blodet som kan leda till medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och dålig cirkulation i armar och ben.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Synjardy

### Använd inte Synjardy:

- om du är allergisk mot empagliflozin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (høgt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktning, laktacidosis (se "Risk för laktacidosis" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du någon gång har haft diabeteskoma (ketoacidosis).
- om du har en svår infektion såsom en infektion i lungan eller bronkerna eller i njuren. Svåra infektioner kan medföra njurbesvär, som kan göra att du löper risk att drabbas av laktacidosis (se "Varningar och försiktighet").
- om du har förlorat mycket vatten (uttorkning), t.ex. på grund av långvarig eller svår diarré, eller om du har kränts flera gånger i rad. Uttorkning kan medföra njurbesvär, som kan göra att du löper risk att drabbas av laktacidosis (se "Varningar och försiktighet").
- om du behandlas för akut hjärtsvikt eller nyligen har genomgått en hjärtinfarkt, har allvarliga problem med blodcirkulationen, (såsom chock), eller har svårigheter att andas. Detta kan medföra en bristande tillförsel av syre till vävnaderna, och det kan öka risken för laktacidosis (se avsnittet "Varningar och försiktighet")
- om du har problem med levern.
- om du dricker för mycket alkohol, antingen om du gör det varje dag eller endast periodvis (se avsnittet "Synjardy med alkohol").

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel och under behandling:

- om vad du kan göra för att undvika uttorkning.
- om du har typ 1-diabetes – den typen börjar vanligtvis i ungdomen och kroppen producerar inget insulin alls.
- om du upplever snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnlighet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett ska du kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart. Dessa symtom kan vara ett tecken på "diabetesketoacidosis" - ett problem du kan få vid diabetes, på grund av förhöjda halter av "ketonkroppar" i urin eller blod. Detta visar sig i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulin dosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- om du är 75 år eller äldre, eftersom en ökad urinförlust orsakad av läkemedlet kan påverka vätskebalansen i kroppen och öka risken för uttorkning. Möjliga tecken finns listade i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar", uttorkning.
- om du är 85 år eller äldre eftersom du inte bör börja ta Synjardy.
- om du har en allvarlig infektion i njurarna eller urinvägarna tillsammans med feber. Din läkare kan be dig att sluta ta Synjardy tills du har återhämtat dig.

### **Risk för laktatacidos**

Synjardy kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Synjardy under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning**, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Synjardy och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos** eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Synjardy under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Synjardy och när du ska börja ta det igen.

Under behandling med Synjardy kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

### **Fotvård**

För alla patienter med diabetes är det viktigt att regelbundet kontrollera fötterna och följa alla andra råd om fotvård som sjukvårdspersonalen ger.

### **Uringlukos**

Urinprov kommer att ge positivt svar för socker medan du tar detta läkemedel, på grund av hur detta läkemedel verkar.

### **Barn och ungdomar**

Läkemedlet rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Synjardy**

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Synjardy före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Synjardy och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Synjardy. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika), eftersom Synjardy kan öka risken för att förlora för mycket vätska. Din läkare kan be dig att sluta ta Synjardy. Möjliga tecken på att man förlorar för mycket vätska listas i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

- andra läkemedel som sänker mängden socker i blodet, till exempel insulin eller en "sulfonureid"-medicin. Din läkare kan vilja sänka dosen av dessa andra läkemedel, för att förhindra att dina blodsockernivåer blir för låga (hypoglykemi).
- cimetidin, ett läkemedel som används för att behandla magproblem.
- bronkdilaterare (beta-2-agonister) som används vid behandling av astma.
- kortikosteroider, som används för att behandla inflammation vid sjukdomar som astma och artrit. De kan tas via munnen, som en injektion eller med en inhalator.
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister)
- läkemedel som innehåller alkohol (se avsnittet "Synjardy med alkohol").
- joderade kontrastmedel (läkemedel som används vid röntgenundersökningar; se avsnitt "Varningar och försiktighet").

### **Synjardy med alkohol**

Undvik högt alkoholintag medan du tar Synjardy eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte Synjardy om du är gravid. Det är okänt om läkemedlet är skadligt för det ofödda barnet.

Metformin utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Det är okänt om empagliflozin utsöndras i bröstmjolk. Använd inte Synjardy om du ammar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Synjardy har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Att ta detta läkemedel i kombination med läkemedel som kallas sulfonureider eller tillsammans med insulin kan orsaka alltför stort blodsockerfall (hypoglykemi), det kan ge symtom som skakningar, svettningar och synförändringar, och kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Framför inga fordon och använd inga verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Synjardy.

## **3. Hur du tar Synjardy**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket man ska ta**

Dosen av Synjardy varierar beroende på ditt hälsotillstånd och dosen av de diabetesläkemedel som du tar för närvarande. Din läkare justerar vid behov dosen och talar om exakt vilken styrka av läkemedlet som du ska ta.

Rekommenderad dos är en tablett två gånger om dagen. Din läkare påbörjar vanligen Synjardy-behandlingen genom att skriva ut den styrka på tabletten som ger dig samma dos av metformin som du redan tar (850 mg eller 1000 mg två gånger dagligen), och den lägsta dosen av empagliflozin (5 mg två gånger dagligen). Om du redan tar båda läkemedlen var för sig, påbörjar din läkare en behandling med Synjardy-tabletter som ger dig samma mängd av båda läkemedlen. Om du har nedsatt njurfunktion kan läkaren skriva ut en lägre dos.

### **Intag av detta läkemedel**

- Svälj tablett hel tillsammans med vatten.
- Ta tabletterna i samband med måltid för att minska risken för magbesvär.
- Ta en tablett två gånger dagligen via munnen.

Din läkare kan ordinera Synjardy tillsammans med ett annat diabetesläkemedel. Kom ihåg att ta alla mediciner enligt din läkares anvisningar för att uppnå bästa möjliga resultat för din hälsa. Din läkare kan behöva justera doserna för att få kontroll på ditt blodsocker.

Kost och motion kan hjälpa din kropp att bättre utnyttja blodsockret. Det är viktigt att fortsätta med de kost- och motionsprogram som läkaren rekommenderat under den tid du tar Synjardy.

### **Om du har tagit för stor mängd av Synjardy**

Om du har tagit för många tabletter av Synjardy kan du få laktacidosis. Symtomen på laktacidosis är ospecifika såsom kraftigt illamående, kräkningar, magont med muskelkramper, allmän sjukdomskänsla med svår trötthet, och andningsbesvär. Ytterligare symtom är sänkt kroppstemperatur och hjärtrytm.

**Om du får sådana symtom kan du behöva omedelbar sjukhusvård, eftersom laktacidosis kan leda till koma. Sluta genast att ta Synjardy och kontakta omedelbart läkare eller åk till närmaste sjukhus (se avsnitt 2). Ta med dig läkemedelsförpackningen.**

### **Om du har glömt att ta Synjardy**

Om du glömmet att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om du inte kommer ihåg det förrän det är dags för nästa dos, ska du hoppa över den missade dosen och fortsätta enligt ditt ordinarie schema. Ta inte dubbel dos av detta läkemedel.

### **Om du slutar att ta Synjardy**

Sluta inte ta Synjardy utan att ha diskuterat detta med din läkare. Dina blodsockernivåer kan stiga när du slutar använda Synjardy.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Kontakta omedelbart en läkare eller närmaste sjukhus, om du får någon av följande biverkningar:**

### **Laktacidosis, mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000).**

Synjardy kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga biverkningen laktacidosis (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Synjardy och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktacidosis kan leda till koma.

### **Diabetesketoacidosis, sällsynt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)**

Dessa är tecknen på diabetesketoacidosis (se avsnitt 2, "Varningar och försiktighet"):

- ökade halter av "ketonkroppar" i urin eller blod
- snabb viktninskning
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnlighet eller trötthet
- en söt lukt i andedräkten, söt eller metallisk smak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

Detta kan inträffa oavsett blodsockernivå. Din läkare kan besluta att tillfälligt eller varaktigt avbryta behandlingen med Synjardy.

### **Kontakta din läkare så snart som möjligt om du märker någon av följande biverkningar:**

#### **Lågt blodsocker (hypoglykemi), mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

Om du tar Synjardy tillsammans med ett annat läkemedel som kan ge lågt blodsocker, som till exempel en sulfonureid eller insulin, är risken att få lågt blodsocker högre. Tecken på lågt blodsocker kan vara:

- skakningar, svettningar, stark känsla av oro eller förvirring, snabb hjärtrytm
- överdriven hunger, huvudvärk

Din läkare kommer att tala om för dig hur man behandlar låga blodsockernivåer och vad du ska göra om du får något av tecknen ovan. Om du har symtom på lågt blodsocker; ät druvsockertabletter, ett sockerrikt mellanmål, eller drick fruktsaft. Mät om möjligt ditt blodsocker och vila.

#### **Urinvägsinfektioner, vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

Tecken på urinvägsinfektion är:

- en brännande känsla vid urinering
- grumlig urin
- smärta i bäckenet, eller mitt på ryggen (när njurarna är infekterade)

Urinträngning eller behov av urinering oftare kan bero på sättet Synjardy verkar, men kan också vara tecken på urinvägsinfektion. Om du noterar en ökning av dessa symtom, ska du kontakta din läkare.

#### **Uttorkning, mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)**

Tecken på uttorkning är inte specifika, men kan omfatta:

- ovanlig törst
- yrsel eller svindel när du står upp
- svimningsanfall eller medvetlöshet

#### **Andra biverkningar när du tar Synjardy:**

Mycket vanliga

- illamående, kräkningar
- diarré eller smärta i magen
- aptitlöshet

Vanliga

- svampinfektion runt könsorganen
- större urinmängd än vanligt eller att behöva urinera oftare
- klåda
- förändringar av smaksinnet
- törst
- blodprov kan visa förändringar i blodfettvärden (kolesterol)

Mindre vanliga

- ansträngning eller smärta vid tömning av urinblåsan
- blodprov kan visa förändringar kopplade till njurfunktion (kreatinin eller urea)
- blodprov kan visa ökning av antalet röda blodkroppar i blodet (hematokrit)

Mycket sällsynta

- sänkt halt av vitamin B12 i blodet
- onormala leverfunktionsprover, inflammation i levern (hepatit)
- hudrodnad (erytem) eller ett kliande hudutslag (nässelfeber)

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)\*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Synjardy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är empagliflozin och metformin.

Varje Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

Varje Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

Varje Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller 12,5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

Varje Synjardy 12,5 mg/1 000 mg filmdragerad tablett (tablett) innehåller 12,5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: majsstärkelse, kopovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat
- Filmdragering: hypromellos, makrogol 400, titandioxid (E171), talk.  
Synjardy 5 mg/850 mg och Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter innehåller även gul järnoxid (E172).  
Synjardy 12,5 mg/850 mg och Synjardy 12,5 mg/1000 mg tabletter innehåller även svart järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter är gulvita, ovala, bikonvexa. De har ”S5” och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och ”850” på den andra sidan. Tabletten är 19,2 mm lång och har en bredd på 9,4 mm.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter är brungula, ovala, bikonvexa. De har ”S5” och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och ”1000” på den andra sidan. Tabletten är 21,1 mm lång och har en bredd på 9,7 mm.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter är rosavita, ovala, bikonvexa. De har ”S12” och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och ”850” på den andra sidan. Tabletten är 19,2 mm lång och har en bredd på 9,4 mm.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter är mörkt brunlila, ovala, bikonvexa. De har ”S12” och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och ”1000” på den andra sidan. Tabletten är 21,1 mm lång och har en bredd på 9,7 mm.

Tabletterna finns i PVC/aluminium perforerade endosblister. Förpackningsstorlekarna är 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter och multiförpackningar med 120 (2 förpackningar med 60 x 1), 180 (2 förpackningar med 90 x 1) och 200 (2 förpackningar med 100 x 1) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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  
Grekland



Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Frankrike**

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

**Irland**

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  
Tfn: +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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Bilaga IV**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Natrium-glukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) används tillsammans med kost och motion för patienter med typ 2-diabetes, antingen ensamt eller i kombination med andra diabetesläkemedel.

I mars 2016 informerades EMA av innehavaren av godkännande för försäljning av kanagliflozin om en cirka fördubblad incidens av nedre extremitetsamputationer hos kanagliflozin-behandlade patienter jämfört med placebo i den pågående kardiovaskulära biverkningsstudien CANVAS, som sponsras av innehavaren av godkännande för försäljning. En analys av den pågående njurstudien CANVAS-R med en liknande population som CANVAS visade dessutom på en numerisk obalans för amputationshändelser.

Mot bakgrund av informationen till EMA rekommenderade den oberoende dataövervakningskommittén ("Independent Data Monitoring Committee" – IDMC) för studierna CANVAS och CANVAS-R, som har tillgång till alla avkodade kardiovaskulära data avseende resultat och säkerhet, att studien bör fortsätta, att åtgärder bör vidtas för att minimera denna potentiella risk och att deltagarna bör informeras om risken på lämpligt sätt.

Den 15 april 2016 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) ombads att bedöma effekten på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kanagliflozin, att bedöma huruvida detta är en fråga om läkemedelsklass och att till den 31 mars 2017 utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas, samt huruvida det krävs preliminära åtgärder för att garantera säker och effektiv användning av dessa läkemedel.

Den 2 maj 2016 spreds ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) till sjukvårdspersonal för att informera dem om att en fördubblad incidens av nedre extremitetsamputation (främst av tå) hade setts i en klinisk prövning med kanagliflozin. Dessutom betonades det att patienter behöver få råd om vikten av rutinemässig förebyggande fotvård. I informationsbrevet ombads även sjukvårdspersonalen att överväga behandlingsavbrott för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses.

Dessutom fann PRAC att en klasseffekt inte kunde uteslutas med tanke på att alla SGLT2-hämmare delar samma verkningsmekanism, eftersom den potentiella mekanism som leder till en förhöjd amputationsrisk inte är känd, och eftersom en bakomliggande orsak som är specifik för endast kanagliflozin-innehållande läkemedel inte kan identifieras för tillfället. Följaktligen begärde Europeiska kommissionen den 6 juli 2016 att det aktuella förfarandet skulle utökas till att innefatta samtliga godkända läkemedel inom klassen SGLT2-hämmare.

## Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter fann PRAC att den ökande mängden data om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningen bekräftar en förhöjd amputationsrisk för kanagliflozin, och att det är osannolikt att skillnaden i amputationsrisk som sågs med kanagliflozin jämfört med placebo är ett slumpmässigt fynd. PRAC fann även att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen.

PRAC ansåg även att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen. Alla medel i klassen delar samma verkningsmekanism och det finns ingen bekräftad bakomliggande mekanism som är

specifik för kanagliflozin. Verkningsmekanismen som skulle göra det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen är därför fortfarande oklar.

PRAC noterade att en förhöjd amputationsrisk hittills bara har framgått med kanagliflozin, men att en storskalig studie om kardiovaskulära resultat (DECLARE) fortfarande pågår för dapagliflozin och att amputationshändelser inte fångades upp systematiskt inom den slutförda stora studien om kardiovaskulära resultat som utfördes med empagliflozin (EMPA-REG). Det är för tillfället därför inte möjligt att fastställa huruvida den förhöjda amputationsrisken är en klasseffekt eller inte.

Efter att ha övervägt samtliga inlämnade data fann PRAC av denna anledning att nytta-riskförhållandet för läkemedlen i ovanstående förteckning är fortsatt positivt, men ansåg samtidigt att ändringar var nödvändiga i produktinformationen till alla godkända SGLT2-hämmare med tillägg av information om risken för nedre extremitetsamputationer, liksom att kompletterande biverkningsbevakning bör återges i riskhanteringsplanen. Studierna CANVAS och CANVAS-R och studierna CREDENCE och DECLARE beräknas vara avslutade under 2017 respektive 2020. En slutgiltig analys av dessa studier efter avkodning ska ge ytterligare information om nytta-riskförhållandet för SGLT2-hämmare, särskilt om risken för nedre extremitetsamputationer.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för läkemedlen enligt förteckningen i bilaga A.
- PRAC har granskat samtliga data som har lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller nedre extremitetsamputation hos patienter som behandlas med natrium-glukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) för typ 2-diabetes mellitus.
- PRAC fann att de tillgängliga uppgifterna om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningarna bekräftar att behandling med kanagliflozin kan bidra till en förhöjd risk för nedre extremitetsamputation, främst av tån.
- PRAC ansåg även att en verkningsmekanism som gör det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen fortfarande är oklar.
- PRAC ansåg att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen.
- PRAC noterade att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen av dessa biverkningar.
- PRAC fann därför att risken kan utgöra en möjlig klasseffekt.
- Eftersom ingen specifik riskfaktor kunde identifieras utöver allmänna amputationsriskfaktorer som potentiellt bidrar till biverkningarna, rekommenderade PRAC att patienterna bör få råd om rutinemässig förebyggande fotvård och att de som allmänt råd bör bevara adekvat hydrering för att förebygga amputation.
- PRAC ansåg därför att risken för nedre extremitetsamputation bör ingå i produktinformationen till alla läkemedel i bilaga A, med en varning för vårdpersonal och patienter som betonar vikten av rutinemässig förebyggande fotvård. Varningen för kanagliflozin innefattar även information om att avbruten behandling kan övervägas för patienter där utveckling av händelser som föregår

amputation ses. För kanagliflozin har nedre extremitetsamputationer (främst av tå) också tagits med som en biverkning i produktinformationen.

- PRAC fann även att ytterligare information bör samlas in om amputationshändelser med hjälp av lämpliga formulär med fallstudier (CRF) för kliniska prövningar, uppföljningsformulär för fall efter godkännande för försäljning, användning av listor med MedDRA:s vanligen föredragna termer (PT) för händelser som föregår amputation, samt lämpliga metaanalyser av stora studier inbegripet studier av kardiovaskulära resultat. Alla riskhanteringsplaner ska uppdateras i enlighet med detta via en lämplig ändring som ska lämnas in senast en månad efter Europeiska kommissionens beslut.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller SGLT2-hämmare i bilaga A är fortsatt gynnsamt, förutsatt att avtalade ändringar införs i produktinformationen och kompletterande biverkningsbevakning återges i riskhanteringsplanen.

PRAC rekommenderade därför att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning för de ovanstående läkemedlen som tas upp i bilaga A, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation, var nödvändig.

### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

### ***Övergripande slutsatser***

CHMP anser därför att nytta-riskförhållandet för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy.