

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Gullig, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet på 19,2 mm x 9,4 mm, præget med "S5" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "850" på den anden side.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Brunlig gul, oval, bikonveks filmovertrukket tablet på 21,1 mm x 9,7 mm, præget med "S5" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "1000" på den anden side.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Svagt pink, oval, bikonveks filmovertrukket tablet på 19,2 mm x 9,4 mm, præget med "S12" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "850" på den anden side.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Mørk brunlig lilla, oval, bikonveks filmovertrukket tablet på 21,1 mm x 9,7 mm, præget med "S12" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "1000" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Synjardy er indiceret til patienter på 18 år og derover med type 2-diabetes mellitus som tillæg til kostomlægning og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol

- hvis patienten har utilstrækkelig glykæmisk kontrol på den maksimalt tolererede dosis metformin alene
- hvis patienten har utilstrækkelig glykæmisk kontrol med metformin i kombination med andre glukosesænkende lægemidler, herunder insulin (se tilgængelige data om de forskellige kombinationer i pkt. 4.5 og 5.1)
- hvis patienten allerede er i behandling med en kombination af empagliflozin og metformin som særskilte tabletter

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er én tablet to gange daglig. Dosis er individuel og tilpasses patientens aktuelle behandling samt virkning og tolerabilitet ved brug af den anbefalede dosis på 10 mg eller 25 mg empagliflozin daglig samtidig med at den anbefalede, højeste daglige dosis af metformin ikke overskrides.

Til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene eller på metformin i kombination med andre glukosesænkende lægemidler, herunder insulin.

Startdosis af Synjardy bør være 5 mg empagliflozin to gange daglig (daglig dosis 10 mg) og en dosis af metformin, der svarer til den dosis, som patienten allerede får. Dosis kan øges til en daglig dosis på 25 mg empagliflozin hos patienter, der tåler en daglig dosis på 10 mg empagliflozin og har behov for en bedre glykæmisk kontrol.

Når Synjardy bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller med insulin, kan det være nødvendigt med en lavere dosis af sulfonylurinstof og/eller insulin for at mindske risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Til patienter der skifter fra særskilte tabletter med empagliflozin og metformin

Ved skift fra særskilte tabletter med empagliflozin (daglig dosis 10 mg eller 25 mg) og metformin til Synjardy, skal de daglige doser af empagliflozin og metformin svare til de doser, som patienten allerede får, eller til den nærmeste, terapeutisk relevante dosis metformin.

Synjardy findes i styrker på 5 mg empagliflozin plus 850 mg metforminhydrochlorid, 5 mg empagliflozin plus 1.000 mg metforminhydrochlorid, 12,5 mg empagliflozin plus 850 mg metforminhydrochlorid og 12,5 mg empagliflozin plus 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Dette lægemiddel må ikke bruges til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dette lægemiddel må ikke bruges til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Ældre

Nedsat nyrefunktion reducerer empagliflozins virkning, og dette skyldes empagliflozins virkningsmekanisme. Da metformin udskilles gennem nyrerne, og da ældre patienter er mere tilbøjelige til at have nedsat nyrefunktion, skal Synjardy bruges med forsigtighed. Kontrol af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metformin-associeret laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.4). Hos patienter på 75 år og derover skal der tages højde for den øgede risiko for volumendepletering (se pkt. 4.4 og 4.8). Den kliniske erfaring med empagliflozin til patienter på 85 år og derover er begrænset, og behandling af denne population bør ikke indledes (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Synjardys sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt, idet der ikke foreligger data.

Administration

Synjardy tages to gange daglig i forbindelse med et måltid for at mindske de gastrointestinale bivirkninger af metformin. Alle patienter skal fortsætte med deres kostplan, der skal indebære et jævnt indtag af kulhydrater i løbet af dagen. Overvægtige patienter skal fortsætte med deres lavenergi-kost.

En glemte dosis bør tages, så snart patienten kommer i tanker om det – dog ikke som en dobbeltdosis. I et sådant tilfælde skal den glemte dosis springes over.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma.
- Nyresvigt eller nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min).
- Akutte tilstande med risiko for ændring i nyrefunktionen, f.eks. dehydrering, en svær infektion eller shock.
- Sygdom, der kan give vævshypoxi (især akut sygdom eller forværring af kronisk sygdom), f.eks. dekomenseret hjertesvigt, respirationssvigt, nyligt myokardieinfarkt eller shock.
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning eller alkoholisme (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Synjardy må ikke bruges til patienter med type 1-diabetes.

Diabetisk ketoacidose

I kliniske studier og efter markedsføringen er der rapporteret om sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose, herunder livstruende tilfælde, hos patienter, der har fået behandling med SGLT2-hæmmere, herunder empagliflozin. I en række tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om der er større sandsynlighed for diabetisk ketoacidose ved højere doser af empagliflozin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes ved ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks tjekkes for ketoacidose, hvis de får disse symptomer, uanset blodglucoseniveau.

Empagliflozin skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret diabetisk ketoacidose.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, der indlægges med henblik på større kirurgiske indgreb eller på grund af akutte alvorlige medicinske sygdomme. I begge tilfælde kan behandlingen med empagliflozin genoptages, når patientens tilstand er blevet stabil.

Inden empagliflozin-behandling påbegyndes, skal der tages højde for faktorer i patientens sygehistorie, som kan prædisponere for ketoacidose.

Der er forhøjet risiko for diabetisk ketoacidose hos patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. voksne patienter med type 2-diabetes og lavt C-peptid-niveau eller latent autoimmun diabetes (LADA) eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører begrænset fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindoser er reduceret, samt patienter med øget insulinbehov som følge af akutte medicinske sygdomme, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Det anbefales ikke at genoptage behandling med en SGLT2-hæmmer hos patienter, der tidligere har haft diabetisk ketoacidose under behandling med en SGLT2-hæmmer, medmindre en anden uomtvistelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Empagliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og empagliflozin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at diabetisk ketoacidose optræder med hyppigheden almindelig, når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden men alvorlig (høj dødelighed, hvis ikke der iværksættes omgående behandling) metabolisk komplikation, der kan opstå på grund af akkumulation af metformin. De indberettede tilfælde af laktatacidose i forbindelse med metformin er primært forekommet hos diabetespatienter med nedsat nyrefunktion eller med akut forværring af nyrefunktionen. Der skal udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive svækket, f.eks. ved dehydrering (svær diarré eller opkastning), eller hvis behandling med antihypertensiva, diuretika eller non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) initieres. Ved de angivne akutte tilstande skal metforminbehandling afbrydes midlertidigt.

For at undgå laktatacidose skal der også tages højde for andre relaterede risikofaktorer, herunder dårligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste, stort alkoholforbrug, nedsat leverfunktion samt alle tilstande, der er forbundet med hypoxi (f.eks. dekompenseret hjertesvigt, akut myokardieinfarkt) (se pkt. 4.3).

Ved uspecifikke symptomer som f.eks. muskelkramper, fordøjelsesforstyrrelser som abdominalsmerter og svær asteni skal det overvejes, om der kan være tale om laktatacidose. Patienterne skal informeres om straks at kontakte læge, hvis de får disse symptomer, navnlig hvis de hidtil har tålt Synjardy godt. Behandlingen med Synjardy skal afbrydes, i hvert fald midlertidigt, indtil situationen er afklaret. Herefter kan administration af Synjardy igen overvejes under hensyntagen til benefit/risk-forholdet for den enkelte patient, herunder patientens nyrefunktion .

Diagnosticering

Laktatacidose er karakteriseret ved acidotisk dyspnø, mavesmerter og hypotermi efterfulgt af koma. Diagnostiske laboratoriefund viser nedsat pH i blodet, plasmalaktat > 5 mmol/l og øget anion gap og laktat/pyruvatratio. Hvis der opstår laktatacidose, skal patienten indlægges med det samme (se pkt. 4.9).

Lægen skal informere patienten om risikoen for og symptomerne på laktatacidose.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion reducerer empagliflozins virkning, og dette skyldes empagliflozins virkningsmekanisme. Metformin udskilles gennem nyrerne. Serumkreatinin skal derfor måles før initiering af behandlingen og derefter regelmæssigt:

- Mindst én gang årligt hos patienter med normal nyrefunktion.
- Mindst to til fire gange årligt hos patienter med serumkreatinin i overkanten af det normale og hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter er hyppig og uden symptomer. Der skal udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive nedsat, f.eks. ved dehydrering eller initiering af antihypertensiv eller diuretisk behandling samt ved initiering af behandling med et NSAID. I disse tilfælde anbefales det også at kontrollere nyrefunktionen, inden behandling med Synjardy påbegyndes.

Hjertefunktion

Patienter med hjerteinsufficiens har større risiko for hypoksi og nedsat nyrefunktion. Synjardy kan gives til patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens, forudsat at hjerte- og nyrefunktionen monitoreres regelmæssigt. Synjardy er kontraindiceret hos patienter med akut og ustabil hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3).

Leverskade

I kliniske studier med empagliflozin er der rapporteret om tilfælde med leverskade. Der er ikke fastslået en årsagssammenhæng mellem empagliflozin og leverskade.

Administration af iodholdigt kontraststof

Iodholdige kontraststoffer givet intravaskulært i forbindelse med radiologiske undersøgelser kan medføre nyresvigt. Dette kan inducere akkumulation af metformin og øge risikoen for laktacidose. Derfor skal Synjardy seponeres før eller på tidspunktet for undersøgelsen og må først indgives igen 48 timer efter undersøgelsen, og kun efter at en fornyet kontrol har vist, at nyrefunktionen ikke er blevet yderligere svækket (se pkt. 4.5).

Operation

Da dette lægemiddel indeholder metformin, skal behandlingen midlertidigt seponeres 48 timer før en elektiv operation med generel, spinal eller peridural anæstesi. Behandling må normalt ikke genoptages før 48 timer efter operationen, og først når nyrefunktionen er blevet kontrolleret igen og fundet normal.

Risiko for volumendepletering

Som følge af SGLT2-hæmmeres virkningsmekanisme kan den osmotiske diurese, der ledsager terapeutisk glukosuri, medføre et beskedent blodtryksfald (se pkt. 5.1). Der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter, hvor empagliflozin-induceret blodtryksfald kan udgøre en risiko, f.eks. patienter med kendt hjerte-kar-sygdom, patienter i antihypertensiv behandling og hypotension i anamnesen eller patienter på 75 år og derover.

Omhyggelig kontrol af volumenstatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorieundersøgelser inkl. hæmatokrit) og elektrolytter anbefales hos patienter med tilstande, hvor der er risiko for væsketab (f.eks. mave-tarmsygdom). Det skal overvejes at seponere Synjardy midlertidigt, indtil væsketabet er korrigeret.

Urinvejsinfektioner

Hyppigheden af urinvejsinfektion var højere hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin 10 mg plus metformin sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo plus metformin eller empagliflozin 25 mg plus metformin (se pkt. 4.8). Komplicerede urinvejsinfektioner (f.eks. pyelonefritis eller urosepsis) forekom med samme hyppighed hos patienter behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo. Midlertidig seponering af behandlingen bør overvejes hos patienter med komplicerede urinvejsinfektioner.

Ældre

Empagliflozins virkning på udskillelsen af glukose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke patientens hydreringsstatus. Patienter på 75 år og derover kan have øget risiko for volumendepletering. Den kliniske erfaring med empagliflozin til patienter på 85 år og derover er begrænset, og behandling af denne population bør ikke indledes (se pkt. 4.2).

Hjerteinsufficiens

Erfaringen med *New York Heart Association* (NYHA) klasse I-II patienter er begrænset, og der er ingen erfaringer fra kliniske studier med empagliflozin til NYHA klasse III-IV patienter.

Laboratorieundersøgelser af urin

Test for glukose i urinen vil være positiv hos patienter, der tager Synjardy, og dette skyldes empagliflozins virkningsmekanisme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af gentagne doser af empagliflozin og metformin medfører ingen betydende ændring i farmakokinetikken for hverken empagliflozin eller metformin hos raske frivillige.

Der er ikke udført interaktionsstudier med Synjardy. Teksten herunder afspejler den information, der er tilgængelig for de enkelte aktive stoffer.

Empagliflozin

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

Empagliflozin kan potentielt øge den diuretiske virkning af thiazider og loop-diuretika og dermed kan risikoen for dehydrering og hypotension øges (se pkt. 4.4).

Insulin og beta-cellestimulerende midler

Risikoen for hypoglykæmi kan øges ved brug af insulin og beta-cellestimulerende midler, som f.eks. sulfonylurinstoffer. Derfor skal dosis af insulin eller beta-cellestimulerende midler måske sættes ned ved samtidig brug af empagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaktioner

Virkning af andre lægemidler på empagliflozin

In vitro-data tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glukuronidering via uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er et substrat for de humane transportører OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke for OAT1 og OCT2. Empagliflozin er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og for *breast cancer resistance protein* (BCRP).

Samtidig behandling med empagliflozin og probenecid (en hæmmer af UGT-enzymet og OAT3) medførte en 26 % forøgelse af de maksimale plasmakoncentrationer af empagliflozin (C_{max}) og en 53 % forøgelse af arealet under koncentration-tid kurven (AUC). Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydende.

Virningen af UGT-induktion på empagliflozin er ikke undersøgt. Samtidig behandling med kendte induktorer af UGT-enzymet bør undgås på grund af en mulig risiko for nedsat virkning.

Et interaktionsstudie med gemfibrozil (en *in vitro*-hæmmer af transportørerne OAT3 og OATP1B1/1B3) viste, at C_{max} for empagliflozin blev forøget med 15 %, og AUC blev forøget med 59 % efter samtidig administration. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydende.

Hæmning af transportørerne OATP1B1/1B3 ved samtidig administration af rifampicin medførte en 75 % forøgelse af C_{max} og en 35 % forøgelse af AUC for empagliflozin. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydende.

Samtidig administration af verapamil (en P-gp-hæmmer) ændrede ikke eksponeringen for empagliflozin, hvilket tyder på, at hæmning af P-gp ikke er klinisk betydende.

Interaktionsstudier med raske frivillige tyder på, at empagliflozins farmakokinetik ikke påvirkes ved samtidig administration af metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid eller hydrochlorthiazid.

Empagliflozins virkning på andre lægemidler

In-vitro-forsøg har påvist, at empagliflozin hverken hæmmer, inaktiverer eller inducerer CYP450-isoformer. Empagliflozin hæmmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Lægemiddel-lægemiddelinteraktioner mellem på den ene side de vigtigste CYP450- og UGT-isoformer og på den anden side empagliflozin og samtidigt administrerede substrater for disse enzymer anses derfor for usandsynlige.

Empagliflozin i terapeutiske doser hæmmer ikke P-gp. Ud fra *in vitro*-studier betragtes det som usandsynligt, at empagliflozin interagerer med lægemidler, der er P-gp-substrater. Samtidig administration af digoxin (et P-gp-substrat) og empagliflozin medførte en 6 % forøgelse af AUC og en 14 % forøgelse af C_{max} for digoxin. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydende.

In vitro hæmmer empagliflozin i klinisk betydende plasmakoncentrationer ikke humane transportører som f.eks. OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, og lægemiddel-lægemiddelinteraktioner med substrater for disse transportører anses for usandsynlige.

Interaktionsstudier med raske frivillige tyder på, at empagliflozin ikke har nogen klinisk betydende virkning på farmakokinetikken for metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretika og orale kontræceptiva.

Metformin

Ikke-anbefalede kombinationsbehandlinger

Ved akut alkoholforgiftning er risikoen for laktatacidose øget (især ved faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion på grund af det aktive stof metformin (se pkt. 4.4)). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, skal undgås.

Kationiske stoffer, der elimineres via renal tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om fælles transportsystemer i nyretubuli.

Iodholdige kontraststoffer givet intravaskulært i forbindelse med radiologiske undersøgelser kan medføre nyresvigt, der resulterer i akkumulation af metformin og risiko for laktatacidose. Derfor skal Synjardy seponeres før, eller på tidspunktet for, undersøgelsen, og behandlingen må ikke genoptages før 48 timer efter undersøgelsen, forudsat at fornyet nyrekontrol viser, at nyrefunktionen ikke er blevet yderligere svækket (se pkt. 4.4).

Kombinationsbehandlinger der kræver forsigtighed

Glukokortikoider (til systemisk og lokal anvendelse), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og blodsukkeret bør kontrolleres hyppigere, især i starten af behandling med sådanne lægemidler. Om nødvendigt bør dosis af det antihyperglykæmiske middel justeres under behandlingen med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

Insulin og beta-cellestimulerende midler

Risikoen for hypoglykæmi kan øges ved brug af insulin og beta-cellestimulerende midler, som f.eks. sulfonylurinstoffer. Derfor skal dosis af insulin eller beta-cellestimulerende midler måske sættes ned ved samtidig brug af metformin (se pkt. 4.2 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om brug af Synjardy eller empagliflozin til gravide kvinder. Dyrestudier viser, at empagliflozin passerer placenta i meget begrænset omfang sent i graviditeten, men de tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger på den tidlige fosterudvikling. Dyrestudier har imidlertid påvist negative virkninger på den postnatale udvikling. Begrænsede data tyder på, at brug af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med kombinationen af empagliflozin og metformin eller med metformin alene har kun påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser metformin (se pkt. 5.3).

Synjardy bør ikke bruges under graviditet. Hvis patienten planlægger graviditet, og under graviditet, bør Synjardy seponeres og hurtigst muligt erstattes af insulin til at holde blodsukkerværdierne så tæt på normalen som muligt. Dette er for at mindske risikoen for føtale misdannelser, der er forbundet med unormale blodglukoseværdier.

Amning

Metformin udskilles i modermælken hos mennesker. Der er ikke set nogen påvirkning af nyfødte/spædbørn ammet af mødre i behandling. Det vides ikke, om empagliflozin udskilles i modermælken hos mennesker. Dyrestudier har påvist udskillelse af både empagliflozin og metformin i mælken. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Dette lægemiddel må ikke bruges under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført studier af Synjardys eller empagliflozins virkning på menneskers fertilitet. Dyrestudier med empagliflozin og metformin tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Synjardy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner. Dette gælder især, når Synjardy bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt har 7.052 patienter med type 2-diabetes fået behandling i kliniske studier, hvoraf 4.740 patienter fik empagliflozin som tillæg til metformin.

Der har deltaget 3.456 patienter i placebokontrollerede, dobbeltblindede studier med 18 til 24 ugers eksponering, hvor 1.271 fik 10 mg empagliflozin plus metformin og 1.259 fik 25 mg empagliflozin plus metformin. Hypoglykæmi ved en kombination med insulin og/eller sulfonylurinstof, urinvejsinfektioner, genitale infektioner og øget vandladning (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger) var de hyppigst rapporterede bivirkninger. Der blev ikke påvist yderligere bivirkninger i kliniske studier med empagliflozin som tillæg til metformin sammenlignet med bivirkningerne fra de enkelte komponenter.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed. Hyppigheden defineres på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger indberettet i placebokontrollerede studier

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner ^{1, 2} Urinvejsinfektion ^{1, 2}			
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypoglykæmi (ved brug sammen med sulfonylurinstof eller insulin) ¹			Diabetisk ketoacidose ^{a, b}	Laktatacidose ³ Vitamin B12-mangel ^{3, 4}
<i>Nervesystemet</i>		Smagsforstyrrelser ³			
<i>Vaskulære sygdomme</i>			Volumendepletering ^{1, 2}		
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Gastrointestinale symptomer ^{3, 5}				
<i>Lever og galdeveje</i>					Unormale levertal ³ Hepatitis ³
<i>Hud og subkutane væv</i>		Kløe (generaliseret)			Erytem ³ Urticaria ³
<i>Nyrer og urinveje</i>		Øget vandladning ^{1, 2}	Dysuri ²		

¹ Se nedenstående underpunkter for nærmere information.

² Bivirkninger af empagliflozin monoterapi.

³ Bivirkninger af metformin monoterapi.

⁴ Langtidsbehandling med metformin har været ledsaget af et fald i absorptionen af vitamin B12, og dette kan i meget sjældne tilfælde medføre klinisk betydelig vitamin B12-mangel (f.eks. megaloblastær anæmi).

⁵ Ved initiering af behandlingen kan der optræde gastrointestinale symptomer, som f.eks. kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed, som i de fleste tilfælde forsvinder spontant.

^a Baseret på rapporter efter markedsføring

^b Se pkt 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hyppigheden af hypoglykæmi afhæng af baggrundsbehandlingen i de respektive studier.

Hypoglykæmi generelt

Hyppigheden af hypoglykæmi var den samme for empagliflozin plus metformin som for placebo plus metformin. Der blev set en øget hyppighed, når empagliflozin blev givet som tillæg til metformin plus

et sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 16,1 %; empagliflozin 25 mg: 11,5 %; placebo: 8,4 %) og som tillæg til metformin plus insulin (empagliflozin 10 mg: 31,3 %; empagliflozin 25 mg: 36,2 %; placebo: 34,7 %).

Behandlingskrævende hypoglykæmi

Hypigheden var lav (< 1 %) og den samme for empagliflozin plus metformin som for placebo plus metformin. Det forekom hos 0,5 %, 0 % og 0,5 % af patienter behandlet med henholdsvis empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg og placebo som tillæg til metformin plus insulin. I kombination med metformin og et sulfonylurinstof sås ingen tilfælde af behandlingskrævende hypoglykæmi.

Urinvejsinfektion

Den overordnede hyppighed af urinvejsinfektion var højere ved behandling med metformin plus empagliflozin 10 mg (8,8 %) end med empagliflozin 25 mg (6,6 %) eller placebo (7,8 %). Ligesom for placebo blev urinvejsinfektion rapporteret hyppigere for empagliflozin hos patienter med kronisk eller recidiverende urinvejsinfektion i anamnesen. Intensiteten af urinvejsinfektioner (dvs. mild/moderat/svær) var den samme som for placebo. Urinvejsinfektion blev rapporteret hyppigere hos kvinder behandlet med empagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo, men ikke ved behandling med empagliflozin 25 mg. Hyppigheden af urinvejsinfektion var lav hos mænd og sammenlignelig mellem behandlingsgrupperne.

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner blev rapporteret hyppigere ved behandling med metformin plus henholdsvis empagliflozin 10 mg (4,0 %) og empagliflozin 25 mg (3,9 %) sammenlignet med placebo (1,3 %), og hyppigere for empagliflozin sammenlignet med placebo hos kvinder. Forskellen i hyppighed var mindre udtalt hos mænd. Genitale infektioner var af mild eller moderat intensitet, og ingen var af svær intensitet.

Øget vandladning

Som forventet ud fra virkningsmekanismen var hyppigheden af øget vandladning (vurderet ved søgning på foretrukken MedDRA-betegnelse, herunder pollakisuri, polyuri og nykturi) øget hos patienter behandlet med metformin plus empagliflozin 10 mg (3,0 %) og empagliflozin 25 mg (2,9 %) sammenlignet med placebo (1,4 %). Intensiteten af de øgede vandladninger var for det meste af mild til moderat grad. Hyppigheden af nykturi var sammenlignelig for placebo og empagliflozin (< 1 %).

Volumendepletering

Den overordnede hyppighed af volumendepletering (inklusive de foruddefinerede betegnelser nedsat blodtryk (ambulant), nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, hypovolæmi, ortostatisk hypotension og synkope) var lav hos patienter, der fik metformin plus empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %; empagliflozin 25 mg: 0,3 % og placebo 0,1 %). Empagliflozins virkning på udskillelsen af glukose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke hydreringsstatus for patienter på 75 år og derover. Volumendepletering er rapporteret hos en enkelt patient i gruppen på 75 år og derover ved behandling med empagliflozin 25 mg som tillæg til metformin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomer

Empagliflozin

I kontrollerede kliniske studier med enkeltdoser på op til 800 mg empagliflozin (svarende til 32 gange den højeste anbefalede daglige dosis) til raske frivillige og gentagne daglige doser på op til 100 mg empagliflozin (svarende til 4 gange den højeste anbefalede daglige dosis) til patienter med

type 2-diabetes blev der ikke påvist nogen toksicitet. Empagliflozin øgede udskillelsen af glukose i urinen og førte dermed til øget urinvolument. Den observerede forøgelse af urinvolument var ikke dosisafhængig og har ingen klinisk betydning. Der er ingen erfaring med doser på over 800 mg til mennesker.

Metformin

Der er ikke set hypoglykæmi ved metformin i doser på op til 85 g, selvom der er forekommet laktatacidose i sådanne tilfælde. En stor overdosis af metformin eller samtidige risici kan medføre laktatacidose. Laktatacidose er en akut medicinsk tilstand, der kræver behandling på hospital.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der initieres en relevant behandling under hensyntagen til patientens kliniske tilstand. Den mest effektive metode til fjernelse af laktat og metformin er hæmodialyse. Fjernelse af empagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetica, komb. af orale blod-glucose sænkende midler, ATC-kode: A10BD20

Virkningsmekanisme

Synjardy kombinerer to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: empagliflozin, der er en hæmmer af natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2-hæmmer), og metforminhydrochlorid, der er et medlem af biguanidklassen.

Empagliflozin

Empagliflozin er en reversibel, yderst potent (IC_{50} på 1,3 nmol) og selektiv kompetitiv hæmmer af SGLT2. Empagliflozin hæmmer ikke andre glukosetransportører med betydning for transport af glukose ind i perifere væv, og det er 5.000 gange mere selektivt for SGLT2 end for SGLT1, der er den vigtigste transportør med betydning for absorption af glukose i tarmen. SGLT2 udtrykkes i udtalt grad i nyrerne, hvorimod det udtrykkes i meget lille grad, eller slet ikke, i andre væv. SGLT2 er den vigtigste transportør med betydning for reabsorption af glukose fra glomerulusfiltratet tilbage til kredsløbet. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi er mængden af filtreret og reabsorberet glukose højere.

Hos patienter med type 2-diabetes forbedrer empagliflozin den glykæmiske kontrol ved at nedsætte reabsorptionen af glukose i nyrerne. Mængden af glukose, der fjernes af nyrerne via denne glukuretiske mekanisme, afhænger af koncentrationen af glukose i blodet og af GFR. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi medfører hæmning af SGLT2 en øget udskillelse af glukose i urinen.

Hos patienter med type 2-diabetes blev udskillelsen af glukose i urinen øget umiddelbart efter den første dosis empagliflozin, og dette varede ved i doseringsintervallet på 24 timer. Der var stadig en øget udskillelse af glukose ved ophør af den 4 uger varende behandlingsperiode (i gennemsnit 78 g/dag med empagliflozin 25 mg). Øget udskillelse af glukose i urinen medførte et omgående fald i plasmaglukose hos patienter med type 2-diabetes.

Empagliflozin nedsætter både faste-plasmaglukose og den postprandiale plasmaglukose.

Empagliflozins virkningsmekanisme er uafhængig af beta-cellefunktionen og insulinsystemet, og det er medvirkende til, at risikoen for hypoglykæmi er lav. Der blev set en forbedring i surrogatmarkører for beta-cellefunktionen, herunder Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β). Udskillelse af glukose i urinen medfører endvidere et kalorietab, der er ledsaget af tab af kropsfedt og vægttab. Den

glukosuri, der er observeret med empagliflozin, er ledsaget af en let diurese, der kan bidrage til et vedvarende og moderat blodtryksfald.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, som nedsætter både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via 3 mekanismer:

- nedsat glukoseproduktion i leveren ved at hæmme glukoneogenese og glykogenolyse.
- forøgelse af insulinfølsomheden i musklerne og derved forbedring af den perifere optagelse og udnyttelse af glukose.
- forsinkelse af den intestinale absorption af glukose.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at påvirke glykogensyntase. Metformin øger transportkapaciteten af alle hidtil kendte typer membranglukosetransportører (GLUT).

Hos mennesker har metformin en gunstig virkning på lipidmetabolismen, uafhængigt af dets virkning på glykæmi. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede mellemlange eller langvarige kliniske studier: metformin nedsætter niveauerne for total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 4.704 patienter med type 2-diabetes blev behandlet i 7 dobbeltblindede, placebokontrollerede eller aktivt kontrollerede kliniske studier af mindst 24 ugers varighed. Heraf fik 1.109 patienter empagliflozin 10 mg, og 1.863 fik empagliflozin 25 mg som tillæg til metformin. Af disse fik i alt 530 patienter empagliflozin som tillæg til metformin plus insulin, hvoraf 266 patienter blev behandlet med empagliflozin 10 mg og 264 med empagliflozin 25 mg.

Behandling med empagliflozin i kombination med metformin med eller uden andre antidiabetika (pioglitazon, sulfonylurinstof, DPP-4-hæmmere og insulin) medførte klinisk betydende fald i HbA1c, faste-plasmaglukose (FPG), legemsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk. Administration af empagliflozin 25 mg medførte, at en højere andel af patienterne opnåede en HbA1c-målværdi på under 7 %, og at færre patienter havde brug for blodsukkerregulerende behovsbehandling sammenlignet med empagliflozin 10 mg og placebo. Hos patienter på 75 år og derover blev der set numerisk mindre fald i HbA1c ved behandling med empagliflozin. Højere *baseline*-HbA1c var forbundet med et større fald i HbA1c.

Empagliflozin som tillæg til metformin, sulfonylurinstof, pioglitazon

Der blev set statistisk signifikante ($p < 0,0001$) fald i HbA1c og legemsvægt sammenlignet med placebo (Tabel 2), når empagliflozin blev givet som tillæg til metformin, metformin plus et sulfonylurinstof, eller pioglitazon plus metformin. Endvidere blev der set klinisk betydende fald i FPG og systolisk og diastolisk blodtryk sammenlignet med placebo.

I den dobbeltblindede, placebokontrollerede forlængelse af disse studier varede faldet i HbA1c, legemsvægt og blodtryk ved til uge 76.

Tabel 2: Effekteresultater fra 24 uger varende placebokontrollerede studier

Tillæg til metforminbehandling^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,90	7,94	7,86
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	79,73	81,59	82,21
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	128,6	129,6	130,0
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Forskel til placebo ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Tillæg til metformin og en sulfonylurinstofbehandling^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,15	8,07	8,10
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	76,23	77,08	77,50
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	128,8	128,7	129,3
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Forskel til placebo ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)

Tillæg til pioglitazon + metforminbehandling^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,15	8,07	8,10
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	79,45	79,44	80,98
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,40	-1,74	-1,59
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
SBP (mmHg)^{2,3}			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	125,5	126,3	126,3
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,8	-3,5	-3,3
Forskel til placebo ¹ (95 % CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af *sidste observation føres videre* (LOCF) før blodsukkerregulerende behovsbehandling.

^b Undergruppeanalyse af patienter, der også fik metformin (FAS, LOCF).

¹ Middelværdi korrigeret for *baseline*værdi.

² Ikke undersøgt for statistisk signifikans som led i den sekventielle, bekræftende testprocedure.

³ LOCF, værdier efter antihypertensiv behovsbehandling er bortcensureret.

* p-værdi < 0,0001.

** p-værdi < 0,01.

24 måneders data for empagliflozin som tillæg til metformin sammenlignet med glimepirid

I et studie, hvor man sammenlignede virkning og sikkerhed af empagliflozin 25 mg over for glimepirid (op til 4 mg per dag) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene, medførte daglig behandling med empagliflozin et større fald i HbA1c (Tabel 3) og et klinisk betydende fald i FPG sammenlignet med glimepirid. Daglig behandling med empagliflozin medførte et statistisk signifikant fald i legemsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk og en statistisk signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmitilfælde sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin og 24,2 % for glimepirid, p < 0,0001).

Tabel 3: Effekteresultater i uge 104 i et aktivt kontrolleret studie med sammenligning af empagliflozin og glimepirid som tillæg til metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,92	7,92
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,66	-0,55
Forskel til glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i> (middelværdi)	82,52	83,03
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-3,12	1,34
Forskel til glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBP (mmHg)³		
<i>Baseline</i> (middelværdi)	133,4	133,5
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-3,1	2,5
Forskel til glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af *sidste observation føres videre* (LOCF) før blodsukkerregulerende behovsbehandling.

^b Op til 4 mg glimepirid.

¹ Middelværdi korrigeret for *baseline*værdi.

² Ikke undersøgt for statistisk signifikans som led i den sekventielle, bekræftende testprocedure.

³ LOCF, værdier efter antihypertensiv behovsbehandling er bortcensureret.

* p-værdi < 0,0001 for non-inferioritet og p-værdi = 0,0153 for superioritet.

** p-værdi < 0,0001.

Tillæg til insulinbehandling

Empagliflozin som tillæg til flere daglige doser insulin

Virkning og sikkerhed af empagliflozin som tillæg til flere daglige doser insulin med samtidig metforminbehandling blev undersøgt i et 52 uger varende, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. I de første 18 uger og de sidste 12 uger blev insulindosis holdt konstant, men mellem uge 19 og 40 blev dosis justeret for at opnå præprandiale glukoseværdier < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] og postprandiale glukoseværdier < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

I uge 18 var der et statistisk signifikant fald i HbA1c med empagliflozin sammenlignet med placebo (Tabel 4).

I uge 52 var der et statistisk signifikant fald i HbA1c og en insulinbesparelse med empagliflozin sammenlignet med placebo og et vægttab.

Tabel 4: Effekteresultater efter 18 og 52 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin som tillæg til flere daglige doser insulin med samtidig metforminbehandling

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) i uge 18^a			
Baseline (middelværdi)	8,29	8,42	8,29
Ændring fra baseline ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) i uge 52^b			
Baseline (middelværdi)	8,26	8,43	8,38
Ændring fra baseline ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et baseline-HbA1c ≥ 7 % i uge 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insulindosis (IE/dag) i uge 52^{b, 3}			
Baseline (middelværdi)	91,01	91,77	90,22
Ændring fra baseline ¹	12,84	0,22	-2,25
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Legemsvægt (kg) i uge 52^b			
Baseline (middelværdi)	97,78	98,86	94,93
Ændring fra baseline ¹	0,42	-2,47	-1,94
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Undergruppeanalyse af patienter der også fik metformin (FAS, LOCF).

^b Undergruppeanalyse af patienter, der også fik metformin (Per-protokol datasættet (PPS), LOCF).

¹ Middelværdi korrigeret for *baseline*værdi.

² Ikke undersøgt for statistisk signifikans som led i den sekventielle, bekræftende testprocedure.

³ Uge 19-40: treat-to-target regime til justering af insulindosis for at opnå foruddefinerede målværdier for glukose (præprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

* p-værdi ≤ 0,0005.

** p-værdi < 0,005.

Empagliflozin som tillæg til basal insulin

Virkning og sikkerhed af empagliflozin som tillæg til basal insulin med samtidig metforminbehandling blev undersøgt i et 78 uger varende, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. I de første 18 uger blev insulindosis holdt konstant, men i de følgende 60 uger blev dosis justeret for at opnå et FPG < 110 mg/dl.

I uge 18 var der et statistisk signifikant fald i HbA1c med empagliflozin. En højere andel af patienter behandlet med empagliflozin og med *baseline*-HbA1c ≥ 7,0 % opnåede en HbA1c-målværdi på < 7 % sammenlignet med placebo (Tabel 5).

Faldet i HbA1c og den insulinbesparende virkning af empagliflozin var vedvarende, da der var gået 78 uger. Endvidere medførte empagliflozin et fald i FPG, legemsvægt og blodtryk.

Tabel 5: Effekteresultater efter 18 og 78 uger i et placebokontrolleret studie af empagliflozin som tillæg til basal insulin med samtidig metforminbehandling^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) i uge 18			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,02	8,21	8,35
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) i uge 78			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,03	8,24	8,29
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Dosis af basal insulin (IE/dag) i uge 78			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	49,61	47,25	49,37
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	4,14	-2,07	-0,28
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

^a Undergruppeanalyse af det fuldstændige analysedatasæt (FAS) for patienter, der også fik metformin, ved brug af *sidste observation føres videre* (LOCF) før blodsukkerregulerende behovsbehandling.

¹ Middelværdi korrigeret for *baseline*værdi.

* p-værdi < 0,0001.

** p-værdi ≤ 0,025.

Empagliflozin og linagliptin som tillægsbehandling til metformin

I et dobbeltblindet studie med patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol medførte 24 ugers behandling med begge doser empagliflozin plus linagliptin som tillæg til metforminbehandling statistisk signifikante fald ($p < 0,0001$) i HbA1c (ændring fra *baseline* på -1,08 % for empagliflozin 10 mg plus linagliptin 5 mg; -1,19 % for empagliflozin 25 mg plus linagliptin 5 mg; -0,70 % for linagliptin 5 mg). Sammenlignet med linagliptin 5 mg medførte begge doser empagliflozin plus linagliptin 5 mg statistisk signifikante fald i FPG og blodtryk. Begge doser udviste sammenlignelige statistisk signifikante reduktioner i kropsvægt, udtrykt som kg og procentvis ændring. En højere andel af patienter behandlet med empagliflozin plus linagliptin og med *baseline*-HbA1c $\geq 7,0$ % opnåede en HbA1c-målværdi på < 7 % sammenlignet med linagliptin 5 mg. Klinisk betydende fald i HbA1c varede ved i 52 uger.

Empagliflozin to gange daglig eller én gang daglig som tillæg til metforminbehandling

Virkning og sikkerhed af empagliflozin to gange daglig eller én gang daglig (daglig dosis på 10 mg og 25 mg) som tillægsbehandling til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene blev undersøgt i et 16 uger varende dobbeltblindet placebokontrolleret studie. Alle behandlinger med empagliflozin medførte signifikante fald i HbA1c i forhold til *baseline* (samlet middelværdi 7,8 %) efter 16 ugers behandling sammenlignet med placebo. Behandlinger med empagliflozin to gange daglig plus metformin medførte sammenlignelige fald i HbA1c sammenlignet med dosering én gang daglig. Forskellen mellem behandlingerne med hensyn til faldet i HbA1c fra *baseline* til uge 16 var -0,02 % (95 % CI -0,16; 0,13) for empagliflozin 5 mg to gange daglig sammenlignet med 10 mg én gang daglig, og -0,11 % (95 % CI -0,26; 0,03) for empagliflozin 12,5 mg to gange daglig sammenlignet med 25 mg én gang daglig.

Kardiovaskulær sikkerhed

I en prospektiv, præspecificeret metaanalyse af uafhængigt bedømte kardiovaskulære hændelser fra 12 kliniske fase II- og III-studier, som omfattede 10.036 patienter med type 2-diabetes, øgede empagliflozin ikke den kardiovaskulære risiko.

Postprandial glukose efter 2 timer

Behandling med empagliflozin som tillæg til metformin eller metformin plus et sulfonylurinstof medførte et klinisk betydende fald i postprandial glukose efter 2 timer (måltidstolerancetest) efter 24 uger (tillæg til metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, tillæg til metformin plus sulfonylurinstof: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg -36,6 mg/dl).

Patienter med baseline-HbA1c \geq 9 %

I en præspecificeret analyse af patienter med *baseline*-HbA1c \geq 9 % medførte behandling med empagliflozin 10 mg eller 25 mg som tillæg til metformin statistisk signifikante fald i HbA1c i uge 24 (korrigeret gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på -1,49 % for empagliflozin 25 mg, -1,40 % for empagliflozin 10 mg og -0,44 % for placebo).

Legemsvægt

I en præspecificeret samlet analyse af 4 placebokontrollerede studier medførte behandling med empagliflozin (68 % af alle patienter fik metformin) et vægttab sammenlignet med placebo i uge 24 (-2,04 kg for empagliflozin 10 mg og -2,26 kg for empagliflozin 25 mg og -0,24 kg for placebo), som varede ved til uge 52 (-1,96 kg for empagliflozin 10 mg, -2,25 kg for empagliflozin 25 mg og -0,16 kg for placebo).

Blodtryk

Virkning og sikkerhed af empagliflozin hos patienter med type 2-diabetes og højt blodtryk og i behandling med forskellige antidiabetika og op til to antihypertensive behandlinger blev undersøgt i et 12 uger varende dobbeltblindet placebokontrolleret studie. Behandling med empagliflozin én gang daglig medførte et statistisk signifikant fald i HbA1c og i 24-timers gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk målt ved ambulante blodtrykskontrol (Tabel 6). Behandling med empagliflozin medførte fald i siddende SBP og DBP.

Tabel 6: Effekteresultater efter 12 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin til patienter med type 2-diabetes og dårligt kontrolleret blodtryk^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) i uge 12¹			
Baseline (middelværdi)	7,90	7,87	7,92
Ændring fra baseline ²	0,03	-0,59	-0,62
Forskel til placebo ¹ (95 % CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24 timers SBP i uge 12³			
Baseline (middelværdi)	131,72	131,34	131,18
Ændring fra baseline ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Forskel til placebo ⁴ (95 % CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24 timers DBP i uge 12³			
Baseline (middelværdi)	75,16	75,13	74,64
Ændring fra baseline ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Forskel til placebo ⁵ (95 % CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS).

¹ LOCF, værdier efter blodsukkerregulerende behovsbehandling er bortcensureret.

² Middelværdi korrigeret for *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk område og antal antihypertensiva.

³ LOCF, værdier efter blodsukkerregulerende behovsbehandling eller ændret antihypertensiv behovsbehandling, er bortcensureret.

⁴ Middelværdi korrigeret for *baseline*-SBP, *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk område og antal antihypertensiva.

⁵ Middelværdi korrigeret for *baseline*-DBP, *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk område og antal antihypertensiva.

* p-værdi < 0,0001.

** p-værdi < 0,001.

I en præspecificeret samlet analyse af 4 placebokontrollerede studier medførte behandling med empagliflozin (68 % af alle patienter fik også metformin) et fald i systolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg, empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) og i diastolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg, empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) i uge 24, som varede ved til uge 52.

Metformin

Det prospektive, randomiserede studie (UKPDS) har påvist en positiv langtidsvirkning af tæt blodglukosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter manglende effekt af kostomlægning alene, viste:

- Et signifikant fald i den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 tilfælde/1.000 patientår) i forhold til kostomlægning alene (43,3 tilfælde/1.000 patientår), $p=0,0023$, og i forhold til de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene (40,1 tilfælde/1.000 patientår), $p=0,0034$.
- Et signifikant fald i den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret mortalitet: metformin 7,5 tilfælde/1.000 patientår, kostomlægning alene 12,7 tilfælde/1.000 patientår, $p=0,017$.
- Et signifikant fald i den absolutte risiko for mortalitet af alle årsager: metformin 13,5 tilfælde/1.000 patientår i forhold til kostomlægning alene 20,6 tilfælde/1.000 patientår, ($p=0,011$) og i forhold til de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene 18,9 tilfælde/1.000 patientår ($p=0,021$).
- Et signifikant fald i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 tilfælde/1.000 patientår, kostomlægning alene 18 tilfælde/1.000 patientår ($p=0,01$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultater af studier med Synjardy i alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Synjardy

Resultater fra bioækvivalensstudier med raske frivillige viste, at Synjardy (empagliflozin/metforminhydrochlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg og 12,5 mg/1.000 mg kombinationstabletter er bioækvivalente med enkelttabletter med tilsvarende doser empagliflozin og metformin givet i kombination.

Administration af empagliflozin/metformin 12,5 mg/1.000 mg kort efter et måltid medførte et fald i AUC og C_{max} for empagliflozin på henholdsvis 9 % og 28 % sammenlignet med fastetilstand. Metformin medførte et fald i AUC og C_{max} på henholdsvis 12 % og 26 % sammenlignet med fastetilstand. Den observerede virkning af føde på empagliflozin og metformin anses ikke for klinisk betydende. Da det anbefales, at metformin tages sammen med måltider, anbefales det også, at Synjardy tages sammen med mad.

Nedenstående information afspejler de farmakokinetiske egenskaber for hvert af de aktive stoffer i Synjardy.

Empagliflozin

Absorption

Empagliflozins farmakokinetik er grundigt undersøgt hos raske frivillige og hos patienter med type 2-diabetes. Efter oral administration blev empagliflozin absorberet hurtigt, og de maksimale plasmakoncentrationer forekom ved en median t_{max} på 1,5 time efter dosering. Derefter faldt plasmakoncentrationerne på en bifasisk måde med en hurtig fordelingsfase og en relativt langsom terminalfase. Den gennemsnitlige plasma-AUC og C_{max} ved steady state var henholdsvis 1.870 nmol x time og 259 nmol/l for empagliflozin 10 mg én gang daglig og henholdsvis 4.740 nmol x time og 687 nmol/l for empagliflozin 25 mg én gang daglig. Den systemiske eksponering for empagliflozin blev øget på en dosisproportional måde. De farmakokinetiske parametre for empagliflozin ved en enkelt dosis og ved steady state var de samme, hvilket tyder på en lineær farmakokinetik med hensyn til tiden. Der var ingen klinisk betydende forskelle i empagliflozins farmakokinetik mellem raske frivillige og patienter med type 2-diabetes.

Farmakokinetikken for 5 mg empagliflozin to gange daglig og 10 mg empagliflozin én gang daglig blev sammenlignet hos raske frivillige. Den samlede eksponering (AUC_{ss}) for empagliflozin i en 24-timers periode ved administration af empagliflozin 5 mg to gange daglig var den samme som ved administration af empagliflozin 10 mg én gang daglig. Som ventet medførte empagliflozin 5 mg to gange daglig en lavere C_{max} og højere dalværdier (C_{min}) for plasmakoncentrationen af empagliflozin sammenlignet med 10 mg empagliflozin én gang daglig.

Administration af empagliflozin 25 mg efter indtagelse af et fedt- og kalorierigt måltid medførte en lidt lavere eksponering. AUC faldt med ca. 16 % og C_{max} med ca. 37 % sammenlignet med fastetilstand. Den observerede virkning af mad på empagliflozins farmakokinetik blev ikke betragtet som værende klinisk betydende, og empagliflozin kan tages med eller uden mad. Tilsvarende resultater blev opnået, når Synjardy kombinationstabletter (empagliflozin/metformin) blev givet sammen med et fedt- og kalorierigt måltid.

Fordeling

Ved den populationsfarmakokinetiske analyse blev det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state estimeret til 73,8 l. Efter administration af en oral [^{14}C]-opløsning af empagliflozin til raske frivillige var fordelingen til røde blodlegemer ca. 37 % og plasmaproteinbindingen var 86 %.

Biotransformation

Der blev ikke påvist nogen betydelige metabolitter af empagliflozin i humant plasma, defineret ved mindst 10 % af det samlede lægemiddelrelaterede materiale, og de primære metabolitter var tre glukuronidkonjugater (2-, 3- og 6-O-glukuronid). *In vitro*-studier tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glukuronidering ved hjælp af uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferaserne UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Elimination

Ved den populationsfarmakokinetiske analyse blev den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid for empagliflozin estimeret til 12,4 timer, og den tilsyneladende oral clearance var 10,6 l/time. Variabiliteten mellem patienter og restvariabiliteten for oral clearance for empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Ved dosering én gang daglig blev steady state plasmakoncentrationer af empagliflozin opnået efter den femte dosis. Foreneligt med halveringstiden blev der observeret op til 22 % akkumulation med hensyn til plasma-AUC ved steady state. Efter administration af en oral dosis [¹⁴C]-empagliflozin til raske frivillige blev ca. 96 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet udskilt i fæces (41 %) eller urin (54 %). Størstedelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, stammede fra uomdannet modersubstans, og ca. halvdelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i urin, var uomdannet modersubstans.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 - < 90 ml/min) og patienter med nyresvigt/terminal nyresygdom (ESRD) blev AUC for empagliflozin forøget med henholdsvis ca. 18 %, 20 %, 66 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De maksimale plasmakoncentrationer af empagliflozin var de samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og nyresvigt/ESRD sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De maksimale plasmakoncentrationer af empagliflozin var omtrent 20 % højere hos patienter med let og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at den tilsyneladende orale clearance for empagliflozin faldt parallelt med et fald i kreatininclearance, hvilket førte til øget lægemiddeleksponering.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-klassifikationen) blev AUC for empagliflozin forøget med henholdsvis ca. 23 %, 47 % og 75 % og C_{max} med henholdsvis ca. 4 %, 23 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

Body Mass Index (BMI)

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at BMI ikke havde nogen klinisk betydelig virkning på empagliflozins farmakokinetik. Ved denne analyse blev AUC estimeret til at være 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos patienter med et BMI på henholdsvis 30, 35 og 45 kg/m² sammenlignet med patienter med et BMI på 25 kg/m².

Køn

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at køn ikke havde nogen klinisk betydelig virkning på empagliflozins farmakokinetik.

Etnisk oprindelse

Ved den populationsfarmakokinetiske analyse blev AUC estimeret til at være 13,5 % højere hos asiater med et BMI på 25 kg/m² sammenlignet med ikke-asiater med et BMI på 25 kg/m².

Ældre

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at alder ikke havde nogen klinisk betydelig virkning på empagliflozins farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier til karakterisering af empagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Metformin

Absorption

Efter en oral dosis metformin opnås t_{max} efter 2,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af en 500 mg eller 850 mg tablet med metforminhydrochlorid er ca. 50-60 % hos raske frivillige. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede del, der blev genfundet i fæces, 20-30 %. Efter oral administration kan absorptionen af metformin mættes og være ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for absorption af metformin er ikke-lineær. Ved de anbefalede metformindoser og -doseringskemaer opnås steady state plasmakoncentrationer inden for 24 til 48 timer, og de er generelt under 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg de maksimale plasmakoncentrationer af metformin (C_{max}) ikke 5 mikrogram/ml, selv ved de højeste doser.

Mad nedsætter absorptionen af metformin, og absorptionen forsinkes også i mindre omfang. Efter administration af en dosis på 850 mg metforminhydrochlorid blev der observeret en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, et 25 % fald i AUC og en forlængelse af tiden til maksimal plasmakoncentration på 35 minutter. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Maksimum for blod er lavere end maksimum for plasma og forekommer på ca. samme tid. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) var 63-276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uomdannet i urinen. Der er ikke påvist nogen metabolitter hos mennesker.

Elimination

Den renale clearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende, terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Ved nedsat nyrefunktion falder den renale clearance proportionalt med kreatininclearance. Derved forlænges eliminationshalveringstiden, hvilket medfører øgede koncentrationer af metformin i plasma.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Enkeldosisstudie: Efter administration af enkeltdoser på 500 mg metforminhydrochlorid til pædiatriske patienter har den farmakokinetiske profil vist sig at være den samme, som den der er observeret hos raske voksne.

Flerdosisstudie: Efter gentagne doser på 500 mg to gange daglig i 7 dage til pædiatriske patienter var den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og den systemiske eksponering (AUC_{0-t}) henholdsvis ca. 33 % og 40 % lavere sammenlignet med voksne diabetikere, der fik gentagne doser på 500 mg to gange daglig i 14 dage. Dette er af begrænset klinisk betydning, da doseringen titreres individuelt på grundlag af glykæmisk kontrol.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Empagliflozin plus metformin

Der er udført generelle toksicitetsstudier på rotter, der varede op til 13 uger, med kombinationen af empagliflozin og metformin, og de påviste ingen yderligere målorganer ved sammenligning med empagliflozin eller metformin alene. Visse former for respons blev øget ved

kombinationsbehandlingen, f.eks. på nyrefysiologi, elektrolytbalance og syre/base-tilstand. Det var udelukkende hypokloræmi, der blev set ved eksponeringer på ca. 9 og 3 gange den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis af henholdsvis empagliflozin og metformin.

Et studie af den embryo-føtale udvikling hos drægtige rotter tydede ikke på nogen teratogene virkninger, der kan tilskrives den samtidige administration af empagliflozin og metformin ved eksponeringer på ca. 14 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin, der er forbundet med den højeste dosis, og 4 gange den kliniske AUC-eksponering for metformin, der forbundet med en dosis på 2.000 mg.

Empagliflozin

Ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, fertilitet og tidlig fosterudvikling.

I langtids-toksicitetsstudier med gnavere og hunde blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer, der var ≥ 10 gange den kliniske dosis empagliflozin. Toksiciteten var for det meste forenelig med en sekundær farmakologisk virkning med relation til tab af glukose via urinen og elektrolytforstyrrelser, herunder nedsat legemsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglukose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisme og glukoneogenese, ændringer i vandladningen (f.eks. polyuri) og i urinen (f.eks. glukosuri) og mikroskopiske forandringer, herunder mineralisering i nyrene og visse bløddele og vaskulære væv. Den mikroskopiske evidens for virkningerne af en øget farmakologisk virkning på nyrene, der blev observeret hos visse arter, omfattede tubulær dilatation og mineralisering i tubuli og nyrebækken ved ca. 4 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin, der er forbundet med en dosis på 25 mg.

Empagliflozin er ikke genotoksisk.

I et 2 år varende karcinogenicitetsstudie øgede empagliflozin ikke forekomsten af tumorer hos hunrotter op til den højeste dosis på 700 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 72 gange den maksimale kliniske AUC-eksponering for empagliflozin. Hos hanrotter blev der observeret behandlingsrelaterede benigne vaskulære proliferative læsioner (hæmangiomer) i de mesenteriale lymfeknuder ved den højeste dosis, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 26 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Interstitielle celletumorer i testiklerne blev observeret med en højere incidens hos rotter ved 300 mg/kg/dag og derover, men ikke ved 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 18 gange den maksimale, kliniske eksponering for empagliflozin. Begge tumorer er almindelige hos rotter, og det er ikke sandsynligt, at dette fund har betydning for mennesker.

Empagliflozin øgede ikke incidensen af tumorer hos hanmus i doser på op til 1.000 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 62 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Empagliflozin inducerede nyretumorer hos hanmus ved 1.000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Virkningsmekanismen for forekomst af disse tumorer afhænger af hanmusens naturlige prædisposition for nyrepatologi og en metabolisk reaktionsvej, der ikke afspejler menneskers. Forekomst af nyretumorer hos hanmus anses ikke for at have betydning for mennesker.

Ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg eksponeringen hos mennesker efter terapeutiske doser, havde empagliflozin ingen utilsigtede virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling. Empagliflozin givet under organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternelt toksiske doser forårsagede empagliflozin bøjede ekstremitetsknogler hos rotter og hyppigere embryoføtal tab hos kaniner.

I præ- og postnatale toksicitetsstudier på rotter blev der observeret en nedsat vægtøgning hos afkommet ved maternelle eksponeringer på ca. 4 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. En sådan virkning blev ikke observeret ved en systemisk eksponering, der svarede til

den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Det vides ikke, hvilken betydning dette fund har for mennesker.

I et toksicitetsstudie hos unge rotter, hvor empagliflozin blev administreret fra dag 21 til dag 90 postnalt, sås der kun minimal til let dilatation af nyretubuli og nyrepelvis ved en dosis på 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske dosis på 25 mg. Disse fund var ikke til stede efter en behandlingsfri restitutionsperiode på 13 uger.

Metformin

Prækliniske data for metformin viser ingen særlig risiko for mennesker, vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet. Ved doser på 500 mg/kg/dag, der svarer til 7 gange den maksimalt anbefalede dosis metformin til mennesker (MRHD), blev der observeret teratogenicitet af metformin hos Wistar Hannover-rotter i form af et øget antal skeletmisdannelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter og Synjardy 5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne:

Majsstivelse
Copovidon (nominel K-værdi 28)
Kolloid vandfri siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum
Jernoxid, gul (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter og Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne:

Majsstivelse
Copovidon (nominel K-værdi 28)
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talcum
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede enkelt dosisblister af PVC/PVDC/aluminium.

Pakningsstørrelser på 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 120 (2 pakker à 60 x 1), 180 (2 pakker à 90 x 1) og 200 (2 pakker à 100 x 1) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne 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 filmovertrukne 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 filmovertrukne 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 filmovertrukne 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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. maj 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVRING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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
Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVRING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Synjardy 5 mg/850 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (perforede)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/850 mg tabletter
empagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**MULTIPAKNINGER – KARTON SOM DEL AF MULTIPAKNING UDEN BLUE BOX –
5 mg/850 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – kan ikke sælges separat.
90 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – kan ikke sælges separat.
100 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning- kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE EMBALLAGEETIKET PÅ MULTIPAKNING – INDEHOLDER BLUE BOX –
5 mg/850 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 120 (2 pakker af 60 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 180 (2 pakker af 90 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 200 (2 pakker af 100 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Synjardy 5 mg/1000 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (perforede)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter
empagliflozin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**MULTIPAKNING – KARTON SOM DEL AF MULTIPAKNING UDEN BLUE BOX –
5 mg/1000 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/1000 mg fillovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 fillovertrukne tabletter. Delpakning – kan ikke sælges separat.
90 x 1 fillovertrukne tabletter. Delpakning – kan ikke sælges separat.
100 x 1 fillovertrukne tabletter. Delpakning – kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE EMBALLAGEETIKET PÅ MULTIPAKNING – INDEHOLDER BLUE BOX –
5 mg/1000 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 120 (2 pakker af 60 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 180 (2 pakker af 90 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 200 (2 pakker af 100 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Synjardy 12,5 mg/850 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (perforede)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**MULTIPAKNING – KARTON SOM DEL AF MULTIPAKNING UDEN BLUE BOX –
12,5 mg/850 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – kan ikke sælges separat.
90 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – må ikke sælges separat.
100 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE EMBALLAGEETIKET PÅ MULTIPAKNING – INDEHOLDER BLUE BOX –
12,5 mg/850 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 120 (2 pakker af 60 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 180 (2 pakker af 90 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 200 (2 pakker af 100 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (perforede)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**MULTIPAKNING – KARTON SOM DEL AF MULTIPAKNING UDEN BLUE BOX –
12,5 mg/1000 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – kan ikke sælges separat..

90 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – må ikke sælges separat.

100 x 1 filmovertrukne tabletter. Delpakning – må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE EMBALLAGEETIKET PÅ MULTIPAKNINGER – INDEHOLDER BLUE BOX –
12,5 mg/1000 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 120 (2 pakker af 60 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 180 (2 pakker af 90 x 1) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 200 (2 pakker af 100 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
empagliflozin/metforminhydrochlorid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Synjardy
3. Sådan skal du tage Synjardy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Synjardy indeholder de to aktive stoffer empagliflozin og metformin:

- Empagliflozin virker ved at blokere et protein i nyrerne, der kaldes for natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2). SGLT2 forhindrer glukose (blodsukker) i at blive udskilt med urinen ved at transportere glukose tilbage til blodet. Når SGLT2-proteinet blokeres, så udskilles glucose i højere grad med urinen. Herved sænkes blodsukkeret som er for højt, når man har
- type 2-sukkersyge
- Metformin sænker blodsukkeret på en anden måde, hovedsagelig ved at hæmme produktionen af glukose i leveren

I behandlingen af voksne patienter med type 2-sukkersyge (18 år og derover) lægges Synjardy til kost- og motionsplan, når sukkersygen ikke kan kontrolleres med metformin alene eller metformin i kombination med andre lægemidler mod sukkersyge.

Synjardy kan også bruges sammen med andre lægemidler. Det kan være lægemidler, der tages gennem munden, eller insulin, der indgives som indsprøjtning.

Synjardy kan endvidere bruges i stedet for at tage både empagliflozin og metformin som særskilte tabletter Hvis du bruger Synjardy, skal du stoppe med at tage de særskilte tabletter, med empagliflozin og metformin, for at undgå en overdosis.

Det er vigtigt, at du fortsætter med den kost- og motionsplan, som din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet har anvist.

Hvad er type 2-sukkersyge?

Type 2-sukkersyge er en sygdom, der skyldes både gener og livsstil. Hvis du har type 2-sukkersyge, danner din bugspytkirtel ikke insulin nok til at styre dit blodsukker, og din krop kan ikke udnytte sin egen insulin godt nok. Det medfører, at blodsukkeret bliver for højt, og det kan give problemer med helbredet, som f.eks. som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og dårligt blodomløb i arme og ben.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Synjardy

Tag ikke Synjardy

- hvis du er allergisk over for empagliflozin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6)
- hvis du lider af sukkersyge (diabetes), der ikke er under kontrol, f.eks. med for højt blodsukker (alvorlig hyperglykæmi), kvalme, opkastning, dehydrering, hurtigt vægttab eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan medføre diabetisk koma. Symptomerne omfatter hurtigt vægttab, opkastning eller kvalme, mavesmerter, hurtigt og dyb vejrtrækning, søvnighed eller usædvanlig, frugtagtig ånde.
- hvis du har været bevidstløs på grund af din sukkersyge
- hvis du har problemer med nyrerne
- hvis du har en svær infektion som f.eks. en infektion, der påvirker dine lunger, bronkier eller nyrer. Alvorlige infektioner kan medføre nyreproblemer, hvorved du risikerer at få mælkesyreforgiftning (se 'Advarsler og forsigtighedsregler')
- hvis du har mistet en masse vand fra kroppen (dehydrering), f.eks. på grund af langvarig eller svær diarré eller hvis du har kastet op flere gange efter hinanden. Dehydrering kan medføre nyreproblemer, hvorved du risikerer at få mælkesyreforgiftning (se 'Advarsler og forsigtighedsregler')
- hvis du er behandlet for akut hjertesvigt eller for nylig har haft et hjerteanfald, har alvorlige kredsløbsproblemer (f.eks. shock) eller vejrtrækningsbesvær. Det kan betyde, at du ikke får nok ilt ud i vævene, hvorved du risikerer at få mælkesyreforgiftning (se 'Advarsler og forsigtighedsregler')
- hvis du har problemer med leveren
- hvis du drikker meget alkohol, enten hver dag eller kun fra tid til anden (se 'Synjardy sammen med alkohol')

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel og under behandlingen,

- hvis du har "type 1-sukkersyge" – denne type starter som regel hos unge og her laver kroppen slet ikke noget insulin
- hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en unormal lugt fra din urin eller sved, skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital. Disse symptomer kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en komplikation, du kan få ved diabetes som følge af forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen eller blodet, målt ved laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være øget ved længerevarende faste, stort alkoholforbrug, dehydrering, pludselig nedsættelse af insulindosis eller et større behov for insulin på grund af et større kirurgisk indgreb eller alvorlig sygdom.
- hvis du er 75 år eller derover. Medicinen øger mængden af urin, og derfor øges risikoen for dehydrering - se afsnit 4 under "Dehydrering"
- hvis du er 85 år eller derover, bør du ikke begynde at tage Synjardy
- hvis du kaster op, har diarré eller har feber, eller hvis du ikke kan spise eller drikke. Disse forhold kan medføre dehydrering. For at forebygge dehydrering beder din læge dig måske stoppe med at tage Synjardy, indtil du er blevet rask
- hvis du har en alvorlig infektion i nyrerne eller urinvejene med feber. Din læge beder dig måske stoppe med at tage Synjardy, indtil du er blevet rask

- hvis du skal have en indsprøjtning med et kontraststof, der indeholder jod, f.eks. før en røntgenundersøgelse eller en scanning. Du skal fortælle det til lægen og holde pause med Synjardy i en periode fra før undersøgelsen og i mindst 2 dage efter, afhængigt af hvordan dine nyrer fungerer. Behandling med jodholdige kontraststoffer kan nedsætte din nyrefunktion og øge risikoen for bivirkninger, hvilket skyldes metformin. Spørg din læge til råds om, hvornår du kan starte behandlingen igen
- hvis du skal opereres under bedøvelse. Du skal holde pause med Synjardy i en periode på mindst 48 timer før en planlagt operation med helbedøvelse og til mindst 48 timer efter operationen. På grund af metformin-komponenten kan samtidig administration af anæstesi forøge risikoen for bivirkninger. Følg lægens anvisninger om at stoppe med eller at genoptage din medicin

Bemærk følgende særlige risikofaktorer for udvikling af mælkesyreforgiftning (laktacidose).

På grund af metforminindholdet kan Synjardy give en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, der kaldes mælkesyreforgiftning, især hvis du har nedsat nyrefunktion. Der er også øget risiko for at udvikle mælkesyreforgiftning ved ukontrolleret diabetes, langvarig faste eller alkoholinntagelse, væskemangel (dehydrering) som følge af svær diarré eller opkastning, leverproblemer og andre lidelser, hvor en del af kroppen ikke får nok ilt (f.eks. akutte, alvorlige hjertesygdomme).

Det er vigtigt, at du tager Synjardy som foreskrevet, følger din diæt og dit motionsprogram, da det kan nedsætte risikoen for mælkesyreforgiftning.

Det kan være svært at mærke, hvornår der opstår mælkesyreforgiftning, og symptomerne kan være uspecifikke, f.eks. opkastning, mavesmerter med muskelkramper, generel utilpashed med voldsom træthed samt vejrtrækningsbesvær. Andre symptomer er nedsat kropstemperatur og hjertebanken.

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du straks stoppe med at tage Synjardy og søge læge eller det nærmeste hospital, da mælkesyreforgiftning kan føre til koma.

Nyrefunktion

Nyrefunktionen undersøges ved hjælp af en blodprøve, og det sker før du begynder at tage Synjardy og regelmæssigt under behandlingen.

Uringlukose

En test for sukker i urinen vil være positiv, mens du tager dette lægemiddel. Det skyldes den måde, som Synjardy virker på.

Børn og unge

Synjardy anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Synjardy

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager

- et lægemiddel, der bruges til at fjerne vand i kroppen (diuretika), da Synjardy kan øge risikoen for tab af kropsvæske. Din læge beder dig måske stoppe med at tage Synjardy. Mulige tegn på for stort væsketab fra kroppen er anført i afsnit 4, "Bivirkninger"
- andre lægemidler der sænker blodsukkeret, som f.eks. insulin eller et "sulfonylurinstof". Din læge vil måske sænke din dosis af disse lægemidler for at forhindre, at dit blodsukker bliver for lavt (hypoglykæmi)
- cimetidin, der er et lægemiddel mod problemer med maven
- lægemidler der udvider luftvejene i lungerne, og som bruges til behandling af astma
- binyrebarkhormoner (givet gennem munden, som en indsprøjtning eller til indånding), der bruges til behandling af betændelses-reaktioner ved sygdomme som f.eks. astma og gigt
- lægemidler der indeholder alkohol (se 'Brug af Synjardy sammen med alkohol')
- kontraststoffer, der indeholder jod (lægemidler, der bruges ved en røntgenundersøgelse, se 'Advarsler og forsigtighedsregler')

Brug af Synjardy sammen med alkohol

Du skal undgå alkohol, herunder lægemidler der indeholder alkohol, mens du tager Synjardy. Det er fordi, at alkohol (især i forbindelse med faste, fejlernæring eller leversygdom) kan øge risikoen for mælkesyreforgiftning (se afsnit 4 "Bivirkninger").

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Synjardy, hvis du er gravid. Det er ukendt om dette lægemiddel er skadeligt for det ufødte barn.

Metformin udskilles i små mængder i modermælken hos mennesker. Det er ukendt om empagliflozin udskilles i modermælken hos mennesker. Tag ikke Synjardy, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Synjardy påvirker i mindre grad evnen til at køre selv og betjene maskiner.

Hvis du tager Synjardy i kombination med lægemidler, der kaldes for sulfonylurinstoffer, eller med insulin, kan dit blodsukker blive for lavt (hypoglykæmi). Det kan give symptomer som rysten, svedtendens og synsforstyrrelser, og det kan påvirke din evne til at køre selv og betjene maskiner. Lad være med at køre selv eller bruge værktøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel.

3. Sådan skal du tage Synjardy

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Den mængde, du skal tage af Synjardy, afhænger af din tilstand og de doser, som du aktuelt tager af diabetesmedicin. Lægen fortæller dig, hvilken styrke af Synjardy du skal tage.

Den anbefalede dosis er én tablet to gange daglig. Startdosis af Synjardy vil supplere den dosis metformin, du allerede tager (850 mg eller 1.000 mg to gange daglig), og laveste dosis empagliflozin (5 mg to gange daglig). Hvis du allerede tager begge lægemidler, vil din læge starte behandlingen med Synjardy-tabletter, der svarer til de særskilte tabletter.

Sådan skal du tage medicinen

- Synk tabletterne hele sammen med vand.
- Tag tabletterne i forbindelse med måltider for at nedsætte risikoen for bivirkninger fra maven.
- Tag Synjardy to gange daglig sammen morgenmaden og aftensmaden.

Din læge kan ordinere Synjardy sammen med anden medicin mod sukkersyge. For at få den bedste virkning skal alle lægemidler tages, som foreskrevet af lægen. Lægen afgør, om din dosis skal øges for at få kontrol over dit blodsukker.

Kostomlægning og motion kan hjælpe din krop med at udnytte blodsukkeret bedre. Det er vigtigt, at du stadig følger det kost- og motionsprogram, som din læge har anbefalet.

Hvis du har taget for meget Synjardy

Hvis du har taget for mange Synjardy tabletter, kan du få mælkesyreforgiftning. Symptomer på mælkesyreforgiftning er uspecifikke, f.eks. kvalme eller opkastning, mavesmerter med muskelkramper, generel utilpashed med voldsom træthed samt vejtrækningsbesvær. Andre symptomer er nedsat kropstemperatur og hjertebanken. **Hvis du får nogen af disse symptomer, kan du have brug for omgående behandling på et hospital, da mælkesyreforgiftning kan føre til**

koma. Du skal omgående stoppe med at tage Synjardy og straks kontakte en læge eller tage til det nærmeste hospital (se afsnit 4). Tag medicinpakningen med.

Hvis du har glemt at tage Synjardy

Du skal tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det. Du skal dog springe den glemte dosis over, hvis det er lige ved at være tid for den næste dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Synjardy

Du må ikke holde op med at tage Synjardy, før du har talt med din læge. Dit blodsukker kan stige, hvis du ikke tager din medicin.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Synjardy og søg læge hurtigst muligt, hvis du bemærker nogle af følgende alvorlige, eller muligt alvorlige, bivirkninger:

Mælkesyreforgiftning (laktacidose): Metformin (der er et af de aktive stoffer i Synjardy), kan forårsage en meget sjælden, men alvorlig, bivirkning, der kaldes for mælkesyreforgiftning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere). Der er tale om en ophobning af mælkesyre i blodet, og det kan medføre døden. Mælkesyreforgiftning er en akut tilstand, der kræver behandling på et hospital. Dette gælder især, hvis nyrerne ikke fungerer godt nok.

Tegn på mælkesyreforgiftning er:

- Kvalme eller kraftig utilpashed
- Opkastning, mavesmerter
- Muskelkramper
- Udtalt træthed
- Åndenød

Hvis dette sker for dig, kan du have brug for omgående behandling på et hospital, da mælkesyreforgiftning kan føre til koma. Du skal omgående stoppe med at tage Synjardy, og du skal straks kontakte en læge eller tage til det nærmeste hospital. Tag medicinpakningen med.

Kontakt straks læge eller nærmeste hospital, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Diabetisk ketoacidose, ses sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

Følgende symptomer er tegn på diabetisk ketoacidose (se også afsnit 2, 'Advarsler og forsigtighedsregler'):

- forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- udtalt tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en unormal lugt fra din urin eller sved.

Disse symptomer kan forekomme uanset blodsukkerniveau. Lægen kan beslutte at standse din behandling med Synjardy midlertidigt eller permanent.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du bemærker følgende bivirkninger:

Lavt blodsukker (hypoglykæmi) - en meget almindelig bivirkning (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Du kan få lavt blodsukker, hvis du tager Synjardy sammen med andre lægemidler, der sænker blodsukkeret, f.eks. et sulfonylurinstof eller insulin. Følgende er tegn på for lavt blodsukker:

- Rysten, svedtendens, udtalt angst eller forvirring og hurtig puls
- Meget kraftig sult, hovedpine

Din læge fortæller dig, hvordan du skal behandle et lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du bemærker nogle af ovenstående tegn. Hvis du får symptomer på lavt blodsukker, skal du spise druesukker eller et sukkerrigt mellemmåltid eller drikke frugtjuice. Mål dit blodsukker, hvis det er muligt, og hvil dig.

Urinvejsinfektion - en almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)

Følgende er tegn på urinvejsinfektion:

- En sviende fornemmelse ved vandladning
- Urinen ser uklar ud
- Smerter i bækkenet eller i siden (hvis nyrerne er påvirkede)

Stærk vandladningstrang eller hyppigere vandladning kan skyldes den måde, som Synjardy virker på, men det kan også være tegn på urinvejsinfektion. Hvis du mærker tiltagende symptomer af denne slags, skal du også kontakte lægen.

Dehydrering - en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)

Der er ikke nogen helt typiske tegn på dehydrering, men der kan være tale om:

- En usædvanlig tørst
- Uklarhed eller svimmelhed når du rejser dig op
- Besvimelse eller bevidsthedstab

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige:

- Utilpashed (kvalme), opkastning
- Diarré eller mavesmerter
- Manglende appetit

Almindelige:

- Svampeinfektion i kønsorganerne
- Større mængder urin end sædvanligt eller hyppigere vandladningstrang
- Kløe
- Ændrer smagsfølelsen

Ikke almindelige:

- Det er svært at lade vandet, eller det gør ondt

Meget sjældne:

- Nedsat vitamin B12 i blodet
- Unormal leverfunktion, leverbetændelse
- Rødme af huden eller et kløende udslæt (nældefeber)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Synjardy utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Synjardy indeholder:

Aktive stoffer: empagliflozin og metformin.

Hver Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Hver Synjardy 5 mg/1.000 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder 5 mg empagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Hver Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Hver Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukket tablet (tablet) indeholder 12,5 mg empagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletterne: majsstivelse, copovidon, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat.
- Filmovertræk: hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171), talcum.
Synjardy 5 mg/850 mg og Synjardy 5 mg/1.000 mg tabletter indeholder også gul jernoxid (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg og Synjardy 12,5 mg/1.000 mg tabletter indeholder også sort jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter er hvid-gule, ovale og bikonvekse på 19,2 mm x 9,4 mm, præget med "S5" og firmalogo på den ene side og "850" på den anden side.

Synjardy 5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter er brun-gule, ovale og bikonvekse på 21,1 mm x 9,7 mm, præget med "S5" og firmalogo på den ene side og "1000" på den anden side.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter er pink-hvide, ovale og bikonvekse på 19,2 mm x 9,4 mm, præget med "S12" og firmalogo på den ene side og "850" på den anden side.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter er mørke og brun-violette, ovale og bikonvekse på 21,1 mm x 9,7 mm, præget med "S12" og firmalogo på den ene side og "1000" på den anden side.

Tabletterne er pakket i perforerede enkeltdosisblister af PVC/PVDC /aluminium. Pakningsstørrelser er på 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovertrukne tabletter og

multipakninger med 120 (2 pakker à 60 x 1), 180 (2 pakker à 90 x 1) og 200 (2 pakker à 100 x 1) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grækenland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.