

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

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

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

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

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

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

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

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Synjardy är avsett för vuxna från 18 års ålder med diabetes mellitus typ 2 som tilläggsbehandling till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen

- hos patienter som inte uppnår adekvat kontroll med enbart den maximala tolererbara dosen av metformin
- hos patienter som inte uppnår adekvat kontroll med metformin i kombination med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin (se avsnitt 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av empagliflozin och metformin som separata tabletter.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

*För patienter som inte uppnår adekvat kontroll med metformin i monoterapi eller metformin i kombination med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin*

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

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

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

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

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

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Läkemedlet bör inte användas till patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Äldre*

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

### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk prekoma.
- Njursvikt eller njurdysfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min).
- Akuta tillstånd som potentiellt kan påverka njurfunktionen, såsom: uttorkning, svår infektion, chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (särskilt akut sjukdom eller förvärring av kronisk sjukdom), såsom: inkompenenserad hjärtsvikt, andningsinsufficiens, nyligen genomgången hjärtinfarkt, chock.
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

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

#### Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

### Laktacidosis

Laktacidosis är en mycket sällsynt men allvarlig (hög mortalitet i frånvaro av omedelbar behandling) metabolisk komplikation som kan uppträda vid ackumulering av metformin. Rapporterade fall av laktacidosis hos patienter på metformin har främst förekommit hos diabetespatienter med njursvikt eller akut försämrad njurfunktion. Särskild försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid uttorkning (svår diarré eller svåra kräkningar), start av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika eller vid insättande av en icke-steroid antiinflammatorisk substans (NSAID). Vid de angivna akuta tillstånden skall metformin tillfälligt sättas ut.

För att undvika laktacidosis bör andra associerade riskfaktorer övervägas, såsom dåligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholintag, nedsatt leverfunktion och alla tillstånd associerade med hypoxi (såsom inkompenenserad hjärtsvikt och hjärtinfarkt) (se avsnitt 4.3).

Risken för laktacidosis måste beaktas i händelse av ospecifika tecken såsom muskeltkramp och matsmältningsstörningar såsom buksmärta och svår asteni. Patienter bör instrueras att till sin läkare omedelbart rapportera sådana tecken om de uppträder, särskilt om patienterna tidigare väl tolererat Synjardy. Synjardy skall sättas ut, åtminstone tillfälligt, tills situationen klarlagts. Återinsättande av Synjardy ska då diskuteras med hänsyn tagen till nytta/risk-kvoten på individuell basis liksom med avseende på njurfunktionen.

### Diagnos

Laktacidosis kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratoriefynd är lågt blod-pH, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l, ökat anjongap och ökad laktat/pyruvatkvot. Vid laktacidosis ska patienten omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Läkare ska uppmärksamma patienterna på riskerna för och tecknen på laktacidosis.

## Nedsatt njurfunktion

På grund av verkningsmekanismen leder nedsatt njurfunktion till en minskad effekt av empagliflozin. Eftersom metformin utsöndras via njurarna, bör serumkreatininnivåerna fastställas innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter:

- minst årligen hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger om året hos patienter med serumkreatininnivåer vid normalvärdets övre gräns och hos äldre patienter

Nedsatt njurfunktion hos äldre patienter är vanligt förekommande och asymtomatiskt. Särskild försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel vid uttorkning, vid initiering av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika och då behandling med en icke-steroid antiinflammatorisk substans påbörjas (NSAID).

I dessa fall rekommenderas kontroll av njurfunktionen före påbörjande av behandling med Synjardy.

## Hjärtfunktion

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

## Leverskada

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

## Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. Detta kan inducera ackumulering av metformin och öka risken för laktacidosis. Därför måste läkemedlet sättas ut före eller vid tidpunkten för kontrastundersökningen och bör inte återinsättas förrän tidigast 48 timmar efter denna, och endast efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och inte har försämrats ytterligare (se avsnitt 4.5).

## Kirurgi

Eftersom läkemedlet innehåller metformin, måste behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen bör vanligen inte återupptas förrän tidigast 48 timmar efter ingreppet och endast efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och konstaterats vara normal.

## Risk för volymförlust

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

Vid tillstånd som kan leda till vätskeförlust (t.ex. gastrointestinal sjukdom), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (till exempel kroppsundersökning, blodtrycksmätningar, laboratorieprover inklusive hematokrit) och elektrolyter för patienter som får Synjardy. Tillfällig utsättning av behandling med Synjardy bör övervägas tills vätskeförlusten har korrigerats.

## Urinvägsinfektioner

Den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkning var högre hos patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg i kombination med metformin jämfört med dem som behandlades med placebo eller empagliflozin 25 mg i kombination med metformin (se avsnitt 4.8). Komplicerade urinvägsinfektioner (t.ex. pyelonefrit eller urosepsis) uppträdde med liknande frekvens hos patienter behandlade med empagliflozin jämfört med placebo. Dock bör tillfällig utsättning av behandlingen övervägas hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner.

## Äldre

Empagliflozins effekt på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus. Patienter i åldern 75 år och äldre kan löpa en ökad risk för volymförlust. Terapeutisk erfarenhet hos patienter i åldern 85 år och äldre är begränsad. Initiering av behandling till denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

## Hjärtsvikt

Erfarenhet av New York Heart Association (NYHA) klass I-II är begränsad, och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med empagliflozin i NYHA klass III-IV.

## Urinprover

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

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

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

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

## Empagliflozin

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Diuretika*

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

#### *Insulin och insulinsekretagoger*

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

### Farmakokinetiska interaktioner

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

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

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hämmare av UGT-enzym och OAT3, resulterade i 26 % ökning av maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) för empagliflozin och 53 %

ökning av arean under koncentration-tidskurvan (AUC). Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Metformin

##### Kombinationer som inte rekommenderas

Det finns en ökad risk för laktacidosis vid akut alkoholförgiftning (särskilt i samband med fasta, malnutrition eller nedsatt leverfunktion till följd av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.4)). Intag av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

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

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan orsaka njursvikt, vilket leder till ackumulering av metformin och risk för laktacidosis. Därför måste läkemedlet sättas ut före eller vid tidpunkten för kontrastundersökningen och bör inte återinsättas förrän 48 timmar efter, och endast efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och inte har försämrats ytterligare (se avsnitt 4.4).



### Kombination som kräver försiktighet

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

### Insulin och insulinsekretagoger

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

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

### Graviditet

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

Om patienten planerar att bli gravid, och under graviditet, rekommenderas att diabetesen inte behandlas med detta läkemedel, utan att man använder insulin för att hålla blodglukosnivåerna så nära det normala som möjligt, för att minska risken för de missbildningar hos fostret som är associerade med onormala blodsockernivåer.

### Amning

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

Läkemedlet ska inte användas under amning.

### Fertilitet

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

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

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 7 052 patienter med diabetes mellitus typ 2 behandlades i kliniska studier för att utvärdera säkerheten av empagliflozin som tillägg till metformin, av vilka 4 740 patienter behandlades med empagliflozin som tillägg till metformin.

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

### Biverkningar i tabellform

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

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade studier

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner <sup>1,2</sup> Urinvägsinfektioner <sup>1,2</sup>			
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med sulfonureid eller insulin) <sup>1</sup>			Diabetes-ketoacidosis <sup>a, b</sup>	Laktacidosis <sup>3</sup> Vitamin B12-brist <sup>3, 4</sup>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Smakstörningar <sup>3</sup>			
<i>Blodkärl</i>			Volymförlust <sup>1, 2</sup>		
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinala symtom <sup>3, 5</sup>				
<i>Lever och gallvägar</i>					Onormala leverfunktionsprov <sup>3</sup> Hepatitis <sup>3</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Pruritus (generaliserad)			Erytem <sup>3</sup> Urtikaria <sup>3</sup>
<i>Njurar och urinvägar</i>		Ökad urinering <sup>1, 2</sup>	Dysuri <sup>2</sup>		

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> se avsnitt 4.4

## Beskrivning av valda biverkningar

### Hypoglykemi

Hypoglykemifrekvensen berodde på bakgrundsbehandlingen i respektive studie.

#### *Total hypoglykemi*

Frekvensen av patienter med hypoglykemiska händelser var likartad med empagliflozin och placebo som tillägg till metformin. En ökad frekvens noterades när empagliflozin gavs som tillägg till metformin och en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 % och placebo: 8,4 %), eller som tillägg till metformin och insulin (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 % och placebo: 34,7 %).

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

Frekvensen av patienter med svåra hypoglykemiska händelser var låg (< 1 %) och likartad med empagliflozin och placebo som tillägg till metformin. Svåra hypoglykemiska händelser förekom hos 0,5 %, 0 % respektive 0,5 % av patienterna som behandlades med empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg respektive placebo när detta gavs som tillägg till metformin och insulin. Ingen patient hade någon svår hypoglykemisk händelse vid behandling med kombinationen av metformin och en sulfonureid.

### Urinvägsinfektioner

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

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

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

### Ökad urinering

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

### Volymförlust

Den totala frekvensen av volymförlust (inklusive de fördefinierade termerna sänkt (ambulatoriskt) blodtryck, sänkt systoliskt blodtryck, uttorkning, hypotoni, hypovolemi, ortostatisk hypotoni och synkope) var låg hos metforminbehandlade patienter som behandlades med empagliflozin: 0,6 % för empagliflozin 10 mg, 0,3 % för empagliflozin 25 mg och 0,1 % för placebo. Effekten av empagliflozin på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus för patienter

i åldern 75 år och äldre. Hos patienter  $\geq 75$  år har volymförlust rapporterats hos en enda patient som behandlades med empagliflozin 25 mg som tillägg till metforminbehandling.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## 4.9 Överdoser

### Symtom

#### Empagliflozin

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

#### Metformin

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Empagliflozin

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

Empagliflozin förbättrar den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 genom att minska det renala glukosåterupptaget. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom denna

glukuretiska mekanism är beroende av blodglukoskoncentration och GFR. Hämmning av SGLT2 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi leder till att överskott av glukos utsöndras i urinen.

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

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

### Metformin

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

Metformin kan verka genom 3 mekanismer:

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

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

Totalt 4 704 patienter med diabetes mellitus typ 2 behandlades i 7 dubbelblinda, placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade kliniska studier som pågick i minst 24 veckor, varav 1 109 patienter erhöll empagliflozin 10 mg och 1 863 erhöll empagliflozin 25 mg som tillägg till metforminbehandling. Av dessa fick totalt 530 patienter empagliflozin som tillägg till metformin plus insulin, varav 266 patienter behandlades med empagliflozin 10 mg och 264 med empagliflozin 25 mg.

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

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

Empagliflozin som tillägg till metformin eller metformin och en sulfonureid, eller pioglitazon och metformin resulterade i statistiskt signifikanta ( $p < 0,0001$ ) sänkningar av HbA1c och kroppsvikt

jämfört med placebo (tabell 2). Dessutom resulterade det i en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo.

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

Tabell 2: Effekter i 24-veckors placebokontrollerade studier

<b>Tillägg till metforminterapi<sup>a</sup></b>			
	<b>placebo</b>	<b>empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Baslinje (medelvärde)	7,90	7,94	7,86
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA1c &lt; 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Kroppsvikt (kg)</b>			
Baslinje (medelvärde)	79,73	81,59	82,21
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
<b>Systoliskt blodtryck (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	128,6	129,6	130,0
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
<b>Tillägg till metformin och sulfonureidbehandling<sup>a</sup></b>			
	<b>placebo</b>	<b>empagliflozin</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Baslinje (medelvärde)	8,15	8,07	8,10
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA1c &lt; 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Kroppsvikt (kg)</b>			
Baslinje (medelvärde)	76,23	77,08	77,5
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (97,5 % KI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
<b>Systoliskt blodtryck (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Baslinje (medelvärde)	128,8	128,7	129,3
Förändring från baslinjen <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Skillnad jämfört med placebo <sup>1</sup> (95 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

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

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

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

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

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

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

\*p-värde < 0,0001

\*\* p-värde < 0,01

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

I en studie som jämförde effekt och säkerhet för empagliflozin 25 mg jämfört med glimepirid (upp till 4 mg per dag) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin, resulterade behandling med empagliflozin dagligen i överlägsen reduktion av HbA1c (tabell 3), och en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, jämfört med glimepirid. Empagliflozin dagligen resulterade i en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten, systoliskt och diastoliskt blodtryck samt en statistiskt signifikant lägre andel patienter med hypoglykemiska händelser jämfört med glimepirid (2,5 % för empagliflozin, 24,2 % för glimepirid, p < 0,0001).

Tabell 3: Effektresultat vecka 104 i en aktivt kontrollerad studie som jämförde empagliflozin med glimepirid som tillägg till metformin<sup>a</sup>

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

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

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

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

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

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

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

\*\*p-värde < 0,0001

#### Tillägg till insulinbehandling

##### *Empagliflozin som tillägg till flerdosinsulin*

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

Vid vecka 18 uppvisade empagliflozin statistiskt signifikant förbättring av HbA1c jämfört med placebo (tabell 4).

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



Tabell 4: Effektresultat vid 18 och 52 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till upprepade dagliga doser av insulin med samtidig metforminbehandling

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

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

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

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

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

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

\*p-värde ≤ 0,0005

\*\* p-värde < 0,005

#### *Empagliflozin som tillägg till basinsulin*

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

Vecka 18 uppvisade empagliflozin en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c. En större andel av patienterna som behandlades med empagliflozin och med ett HbA1c vid baslinje ≥ 7,0 % uppnådde ett mål-HbA1c på < 7 % jämfört med placebo (tabell 5).

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

Tabell 5: Effekter resultat vid 18 och 78 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till basinsulin med metformin<sup>a</sup>

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

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

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

\*p-värde < 0,0001

\*\*p-värde ≤ 0,025

#### Empagliflozin och linagliptin som tilläggsterapi till metformin

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

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

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

### Kardiovaskulär säkerhet

I en prospektiv, förspecifierad metaanalys av oberoende bedömda kardiovaskulära händelser från 12 kliniska studier, fas 2 och 3, med 10 036 patienter med typ 2-diabetes, sågs ingen kardiovaskulär risk med empagliflozin.

### Postprandiell glukos efter 2 timmar

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

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

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

### Kroppsvikt

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

### Blodtryck

Effekt och säkerhet av empagliflozin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 12 veckor hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och högt blodtryck som fick olika antidiabetika och upp till 2 antihypertensiva behandlingar. Behandling med empagliflozin en gång dagligen resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c, och 24 timmars genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck uppmätt genom ambulatorisk blodtrycksmätning (tabell 6). Behandling med empagliflozin gav sänkt sittande systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Tabell 6: Effekter resultat vecka 12 i en placebokontrollerad studie av empagliflozin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och okontrollerat blodtryck<sup>a</sup>

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

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

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

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

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

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

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

\*p-värde < 0,0001

\*\* p-värde < 0,001

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

### Metformin

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

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

### Pediatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Synjardy

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

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

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

## Empagliflozin

### Absorption

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

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

## Särskilda populationer

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

Hos försökspersoner med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion ökade, enligt Child-Pugh klassificering, AUC för empagliflozin med ungefär 23 %, 47 % och 75 % och  $C_{\max}$  med cirka 4 %, 23 % och 48 %, respektive, jämfört med personer med normal leverfunktion.

### *Kroppsmasseindex (BMI)*

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

### *Kön*

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

### *Ras*

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

### *Äldre*

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

### *Pediatrisk population*

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

## Metformin

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

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

### Särskilda populationer

#### *Pediatrik population*

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

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Empagliflozin och metformin

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

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

### Empagliflozin

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

I långsiktiga toxicitetsstudier på gnagare och hund observerades tecken på toxicitet vid exponeringar större än eller lika med 10 gånger den kliniska dosen empagliflozin. Det mesta av toxiciteten överensstämde med sekundär farmakologi relaterad till uringlukosförlust och elektrolytobalans, inkluderande minskad kroppsvikt och minskad mängd kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, uttorkning, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar reflekterande ökad proteinmetabolism och glukoneogenes, urinförändringar såsom polyuri och glukosuri och mikroskopiska förändringar såsom mineralisering i njurarna och vissa mjuk- och kärlvävnader.

Mikroskopiska bevis på effekterna av överdriven farmakologi i njure som observerats hos vissa arter inbegreper tubulär dilatation, och tubulär och bäckenmineralisering ungefär 4 gånger den kliniska AUC-exponeringen av empagliflozin associerad med dosen 25 mg.

Empagliflozin är inte genotoxiskt.

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

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

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

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

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

## Metformin

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

#### Tablettkärna

Majsstärkelse

Kopovidon (nominellt K-värde 28)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat



Filmdragering  
Hypromellos  
Makrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

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

Tablettkärna  
Majsstärkelse  
Kopovidon (nominellt K-värde 28)  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Magnesiumstearat

Filmdragering  
Hypromellos  
Makrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Perforerade endosblister i PVC/PVDC/aluminium.  
Förpackningsstorlekar med 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter och multiförpackningar med 120 (2 förpackningar med 60 x 1), 180 (2 förpackningar med 90 x 1) och 200 (2 förpackningar med 100 x 1) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

### Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

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

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

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

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

EU/1/15/1003/028  
EU/1/15/1003/029  
EU/1/15/1003/030  
EU/1/15/1003/031  
EU/1/15/1003/032  
EU/1/15/1003/040  
EU/1/15/1003/033  
EU/1/15/1003/034  
EU/1/15/1003/035  
EU/1/15/1003/036

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 maj 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

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

Receptbelagt läkemedel.

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

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

### **• Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

## **A. MÄRKNING**

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

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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



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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Synjardy 5 mg/850 mg tabletter  
empagliflozin/metformin HCl

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****MULTIFÖRPACKNINGAR – INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/850 mg

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

### **YTTRE KARTONG**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

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

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

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

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg



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

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Synjardy 5 mg/1000 mg tabletter  
empagliflozin/metformin HCl

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****MULTIFÖRPACKNINGAR – INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 5 mg/1000 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

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

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
empagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 5 mg/1000 mg

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

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

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

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

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

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

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING – INKLUSIVE BLUE BOX –  
12,5 mg/850 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

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

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

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

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

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

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

**Blister (perforerade)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****MULTIFÖRPACKNINGAR – INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 12,5 mg/1000 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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



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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING – INKLUSIVE BLUE BOX –  
12,5 mg/1000 mg****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

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

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

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

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

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

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

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

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

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

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

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

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

- Empagliflozin verkar genom att blockera ett protein i njurarna som kallas natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2). SGLT2 hindrar glukos (blodsocker) från att utsöndras i urinen genom att absorbera tillbaka glukos till blodet när det filtreras i njurarna. Genom att blockera detta protein gör läkemedlet att blodsocker avlägsnas via urinen. Detta hjälper till att sänka blodsockernivåerna, som är för höga hos patienter med typ 2-diabetes.
- Metformin verkar på ett annat sätt för att sänka blodsockernivåerna, främst genom att blockera bildningen av glukos i levern.

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

Synjardy kan också kombineras med andra läkemedel. Det kan vara läkemedel som tas via munnen eller insulin som ges som injektion.

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

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

Vad är typ 2-diabetes?

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

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

### Använd inte Synjardy:

- om du är allergisk mot empagliflozin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har okontrollerad diabetes med t.ex. svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, uttorkning, snabb viktminskning eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd som innebär att ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabeteskoma. Symtom på ketoacidosis innefattar snabb viktminskning, illamående eller kräkningar, magont, snabb och djup andning, sömnhet eller ovanlig fruktdoft i andedräkten.
- om du någon gång har haft diabeteskoma (ketoacidosis).
- om du har njurbesvär.
- om du har en svår infektion såsom en infektion i lungan eller bronkerna eller i njuren. Svåra infektioner kan medföra njurbesvär, som kan göra att du löper risk att drabbas av laktacidosis (se "Varningar och försiktighet").
- om du har förlorat mycket vatten (uttorkning), t.ex. på grund av långvarig eller svår diarré, eller om du har kräcks flera gånger i rad. Uttorkning kan medföra njurbesvär, som kan göra att du löper risk att drabbas av laktacidosis (se "Varningar och försiktighet").
- om du behandlas för akut hjärtsvikt eller nyligen har genomgått en hjärtinfarkt, har allvarliga problem med blodcirkulationen, (såsom chock), eller har svårigheter att andas. Detta kan medföra en bristande tillförsel av syre till vävnaderna, och det kan öka risken för laktacidosis (se avsnittet "Varningar och försiktighet")
- om du har problem med levern.
- om du dricker för mycket alkohol, antingen om du gör det varje dag eller endast periodvis (se avsnittet "Synjardy med alkohol").

### Varningar och försiktighet

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

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

- om du måste få en injektion med ett kontrastmedel som innehåller jod, till exempel inför en röntgenundersökning. Du måste informera din läkare och sluta ta detta läkemedel före undersökningen, eller när den utförs, och i minst 2 dagar efter den, beroende på hur bra dina njurar fungerar. Behandling med joderat kontrastmedel kan försämra njurfunktionen och öka risken för biverkningar orsakade av metformin som ingår i Synjardy. Kom ihåg att fråga din läkare när du kan börja med läkemedlet igen.
- om du ska genomgå en operation med narkos eller bedövning. Du ska sluta ta Synjardy minst 48 timmar före en planerad operation med narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi ("ryggbedövning") och inte börja igen förrän tidigast 48 timmar efter operationen. På grund av metformin som ingår i Synjardy kan samtidig behandling med narkos- eller bedövningsmedel öka risken för biverkningar. Följ läkarens anvisningar för hur du ska göra när du avbryter medicineringen och börjar med den igen.

### **Observera följande särskilda risk för laktacidosis.**

På grund av metformininnehållet kan Synjardy framkalla en mycket sällsynt men mycket allvarlig komplikation som kallas laktacidosis, särskilt om dina njurar inte fungerar ordentligt. Risken för att utveckla laktacidosis ökar också vid okontrollerad diabetes, långvarig fasta eller långvarigt alkoholintag, bristande volym kroppsvätska (uttorkning) på grund av svår diarré eller svåra kräkningar, leverproblem samt alla medicinska tillstånd då en del av kroppen lider brist på tillförsel av syre (till exempel akut svåra hjärtsjukdomar).

Det är viktigt att du är noga med medicinintag, kostråd och regelbunden motion, då detta kan minska risken för laktacidosis.

Laktacidosis kan börja smygande och symtomen kan vara ospecifika såsom kräkningar, magont (buksmärtor) med muskelkramper, allmän sjukdomskänsla med trötthet och andningsbesvär. Ytterligare symtom är sänkt kroppstemperatur och hjärtrytm.

**Om du upplever några av dessa symtom, bör du omedelbart söka läkarvård, eftersom laktacidosis kan leda till koma. Sluta genast att ta Synjardy och kontakta omedelbart läkare eller åk till närmaste sjukhus.**

### **Njurfunktion**

Man kommer att ta blodprov för att kontrollera din njurfunktion – dels innan du börjar med läkemedlet, dels under tiden du tar det.

### **Uringlukos**

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

### **Barn och ungdomar**

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

### **Andra läkemedel och Synjardy**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du tar:

- vätske drivande medel (diuretika), eftersom Synjardy kan öka risken för att förlora för mycket vätska. Din läkare kan be dig att sluta ta Synjardy. Möjliga tecken på att man förlorar för mycket vätska listas i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".
- andra läkemedel som sänker mängden socker i blodet, till exempel insulin eller en "sulfonureid"-medicin. Din läkare kan vilja sänka dosen av dessa andra läkemedel, för att förhindra att dina blodsockernivåer blir för låga (hypoglykemi).
- cimetidin, ett läkemedel som används för att behandla magproblem.
- bronkdilaterare (beta-2-agonister) som används vid behandling av astma.
- kortikosteroider, som används för att behandla inflammation vid sjukdomar som astma och artrit. De kan tas via munnen, som en injektion eller med en inhalator.
- läkemedel som innehåller alkohol (se avsnittet "Synjardy med alkohol").
- joderade kontrastmedel (läkemedel som används vid röntgenundersökningar; se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

### **Synjardy med alkohol**

Det finns en ökad risk för laktacidosis vid överdriven alkoholkonsumtion (särskilt vid fasta, undernäring eller leversjukdom). Undvik därför intag av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol när du tar Synjardy (se avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”).

### **Graviditet och amning**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Intag av detta läkemedel**

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

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

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



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

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

**Om du får sådana symtom kan du behöva omedelbar sjukhusvård, eftersom laktacidosis kan leda till koma. Sluta genast att ta Synjardy och kontakta omedelbart läkare eller åk till närmaste sjukhus (se avsnitt 4). Ta med dig läkemedelsförpackningen.**

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

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

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

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

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

## **4. Eventuella biverkningar**

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

**Sluta ta Synjardy och uppsök läkare så snart som möjligt om du märker någon av följande allvarliga eller potentiellt allvarliga biverkningar:**

**Laktacidosis.** Metformin, en av de aktiva substanserna i detta läkemedel, kan ge en mycket sällsynt men allvarlig biverkning (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer) som kallas "laktacidosis". Det är en ansamling av mjölksyra i blodet som kan leda till döden. Laktacidosis är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Det drabbar i synnerhet patienter vars njurar inte fungerar ordentligt.

Tecknen på laktacidosis är:

- kraftigt illamående
- kräkningar, smärta i magen
- muskelkramper
- svår trötthet
- andningssvårigheter

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

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

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

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

- ökade halter av "ketonkroppar" i urin eller blod
- snabb viktninskning
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnlighet eller trötthet

- en söt lukt i andedräkten, söt eller metallisk smak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

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

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

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

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

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

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

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

Tecken på urinvägsinfektion är:

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

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

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

Tecken på uttorkning är inte specifika, men kan omfatta:

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

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

Mycket vanliga

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

Vanliga

- svampinfektion runt könsorganen
- större urinmängd än vanligt eller att behöva urinera oftare
- klåda
- förändringar av smaksinnet

Mindre vanliga

- ansträngning eller smärta vid tömning av urinblåsan

Mycket sällsynta

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

## Rapportering av biverkningar

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

## 5. Hur Synjardy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är empagliflozin och metformin.

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

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

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

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

Övriga innehållsämnen är:

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

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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