

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

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

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

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

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

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Synjardy er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri til meðferðar við sykursýki af tegund 2 til viðbótar við sérhæft mataræði og hreyfingu til að bæta blóðsykurstjórnun

- hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun við mesta skammt sem þolist af metformíni einu og sér
- hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með metformíni ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ. á m. insúlíni (sjá fyrirbyggjandi upplýsingar um mismunandi samsetningar í köflum 4.5 og 5.1).
- hjá sjúklingum sem fá nú þegar meðferð með samsetningu empagliflozins og metformíns í mismunandi töflum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun með einlyfjameðferð með metformíni eða ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ. á m. insúlíni

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

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki má nota þetta lyf hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

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

Aldraðir

Vegna verkunarháttar empagliflozins leiðir skert nýrnastarfsemi til minni verkunar. Þar sem metformín skilst út um nýru og líklegra er að aldraðir sjúklingar hafi skerta nýrnastarfsemi skal gæta varúðar við notkun Synjardy hjá öldruðum sjúklingum. Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi til að fyrirbyggja metformíntengda mjólkursýrublóðsýringu, sérstaklega hjá öldruðum

sjúklingum (sjá kafla 4.3 og 4.4). Taka skal tillit til aukinnar hættu á blóðrúmmálsskerðingu hjá sjúklingum sem eru 75 ára og eldri (sjá kafla 4.4 og 4.8). Vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum sem eru 85 ára og eldri er ekki ráðlagt að hefja meðferð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

Börn

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

Lyfjagjöf

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

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

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, skert meðvitund af völdum sykursýki.
- Nýrnabilun eða skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín.).
- Alvarlegt ástand þar sem möguleiki er á að nýrnastarfsemi breytist, svo sem: vessaþurrð, alvarleg sýking, lost.
- Sjúkdómar sem geta valdið súrefnisskort í vefjum (sérstaklega bráðir sjúkdómar eða versnun langvinnis sjúkdóms), svo sem: ómeðhöndluð hjartabilun, öndunarfærabilun, nýlegt hjartadrep, lost.
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

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

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

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

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

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

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

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

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

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

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

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir er alvarlegur efnaskiptakvilli (há dánartíðni ef hann er ekki meðhöndlaður tafarlaust) vegna uppsöfnunar metformíns. Aðallega hefur verið tilkynnt um tilvik mjólkursýrublóðsýringar hjá sjúklingum sem nota metformin og eru með sykursýki og nýrnabilun eða bráða versnun á nýrnastarfsemi. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, til dæmis ef um vessaþurrð er að ræða (mikill niðurgangur eða uppköst) eða við upphaf blóðþrýstingslækkandi meðferðar eða þvagræsimeðferðar og þegar meðferð með bólguæyðandi lyfi sem ekki er steri (NSAID-lyf) er hafin. Gera skal hlé á meðferð með metformini ef einhver bráð tilvik sem talin eru upp eru til staðar.

Íhuga skal aðra tengda áhættuþætti til að forðast mjólkursýrublóðsýringu, svo sem lélega stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langa föstu, óhóflega áfengisneyslu, skerta lifrarstarfsemi og hvers konar ástand tengt súrefnisskortri (svo sem ómeðhöndluð hjartabilun, brátt hjartadrep) (sjá kafla 4.3).

Íhuga skal hættuna á mjólkursýrublóðsýringu ef fram koma ósértæk einkenni eins og vöðvakrampar eða meltingarfærakvillar eins og kviðverkir og verulegt þróttleysi. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna lækni strax um þessi einkenni ef þau koma fram, sérstaklega ef sjúklingurinn þoldi Synjardy vel áður. Hætta skal meðferð með Synjardy, a.m.k. tímabundið, þar til aðstæður hafa skýrst. Því næst skal meta hvort hefja eigi aftur meðferð með Synjardy út frá ávinningi og áhættu einstaklingsins og með tilliti til nýrnastarfsemi.

Greining

Mjólkursýrublóðsýring einkennist af blóðsýringarmæði, kviðverkjum og lágum líkamshita með sýkursýkisdáí í kjölfarið. Niðurstöður rannsókna sem notaðar eru við sjúkdómsgreiningu eru lækkað sýrustig blóðs, laktatgildi í plasma yfir 5 mmól/l og aukið anjónabil og laktat-/pýrúvathlutfall. Í tilfelli mjólkursýrublóðsýringar skal leggja sjúklinginn samstundis inn á sjúkrahús (sjá kafla 4.9).

Læknar skulu upplýsa sjúklinga um áhættu og einkenni mjólkursýrublóðsýringar.

Skert nýrnastarfsemi

Vegna verkunarháttar empagliflozins leiðir skert nýrnastarfsemi til minni verkunar. Metformín skilst út um nýru. Því skal ákvarða kreatínínþéttni í sermi áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það:

- að minnsta kosti einu sinni á ári hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi
- að minnsta kosti tvisvar til fjórum sinnum á ári hjá sjúklingum með kreatínínþéttni í sermi við eðlileg efri mörk og hjá öldruðum sjúklingum

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum er algeng og einkennalaus. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, til dæmis ef um vessapurrd er að ræða eða við upphaf blóðþrýstingslækkandi meðferðar eða þvagræsimeðferðar eða þegar meðferð er hafin með bólgueyðandi lyfi sem ekki er steri (NSAID-lyf).

Í þessum tilfellum er einnig ráðlagt að athuga nýrnastarfsemi áður en meðferð með Synjardy er hafin.

Hjartastarfsemi

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

Liffraskaði

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

Gjöf joðskuggaefnis

Þegar joðskuggaefni eru gefin í æð við geislagreiningu getur það valdið nýrnabilun. Slíkt getur valdið uppsöfnun metformíns og getur aukið líkur á mjólkursýrublóðsýringu. Þess vegna skal hætta gjöf þessa lyfs áður en eða meðan slík greining er gerð og ekki hefja hana að nýju fyrr en a.m.k. 48 klukkustundum síðar og ekki fyrr en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og staðfesta að hún hafi ekki versnað (sjá kafla 4.5).

Skurðaðgerð

Þar sem þetta lyf inniheldur metformín verður að stöðva meðferðina 48 klukkustundum fyrir áformaða skurðaðgerð með svæfingu, mænudeyfingu eða utanbastdreyfingu. Yfirleitt skal ekki hefja meðferð að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð og ekki fyrr en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og staðfesta að hún sé eðlileg.

Hætta á blóðrúmmálsskerðingu

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

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

Þvagfærasýkingar

Heildartíðni aukaverkanatilkyninga um þvagfærasýkingu var hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini með metformín sem grunnmeðferð miðað við þá sem fengu lyfleysu eða 25 mg af empagliflozini með metformín sem grunnmeðferð (sjá kafla 4.8). Tíðni þvagfærasýkingar með fylgikvillum (t.d. nýrnaskjóðubólgu eða þvaggraftarsótt) var svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini og þeim sem fengu lyfleysu. Engu að síður skal íhuga að gera tímabundið hlé á meðferð hjá sjúklingum með þvagfærasýkingu ásamt fylgikvillum.

Aldraðir

Áhrif empagliflozins á útskilnað glúkósa með þvagi tengjast þvagaukningu vegna osmósu, sem getur haft áhrif á vökvafjafnvægi. Sjúklingar sem eru 75 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á blóðrúmmálsskerðingu. Reynsla af meðferð sjúklinga 85 ára og eldri er takmörkuð. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokkum I-II er takmörkuð og engin reynsla úr klínískum rannsóknum liggur fyrir um empagliflozin í NYHA-flokkum III-IV.

Þvagrannsóknir

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

Empagliflozin

Milliverkanir lyfhrifa

Þvagræsilyf

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

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

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

Milliverkanir á lyfjahvörf

Áhrif annarra lyfja á empagliflozin

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

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

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

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

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

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

Rannsóknir á milliverkunum, sem gerðar voru hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, benda til þess að lyfjahvörf empagliflozins verði ekki fyrir áhrifum af samhliða gjöf metformíns, glímepíríðs, píóglítasóns, sitagliptíns, linagliptíns, warfaríns, verapamíls, ramípríls, simvastatíns, torasemíðs og hýdróklórtíasíðs.

Áhrif empagliflozins á önnur lyf

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

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

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

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

Metformín

Samsetningar sem ekki eru ráðlagðar

Aukin hættu er á mjólkursýrublóðsýringu við bráða áfengiseitrun (einkum ef viðkomandi er fastandi, vannærður eða með skerta lifrarstarfsemi af völdum virka innihaldsefnisins metformíns (sjá kafla 4.4)). Forðast skal áfengisneyslu og inntöku lyfja sem innihalda alkóhól.

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

Gjöf joðskuggaefnis í bláæð við geislagreiningar getur leitt til nýrnabilunar sem veldur því að metformín safnast upp og eykur hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Þess vegna skal hættu gjöf þessa lyfs áður en eða þegar slík greining er gerð og ekki hefja hana að nýju fyrr en 48 klukkustundum síðar og

ekki fyrr en búið er að endurmeta nýrnastarfsemi og staðfesta að hún hafi ekki versnað frekar (sjá kafla 4.4).

Samsetningar sem krefjast varúðarráðstafana fyrir notkun

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

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

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

Brjóstgjöf

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

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alls fengu 7.052 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 meðferð í klínískum rannsóknum sem gerðar voru til að meta öryggi empagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformín. Þar af fengu 4.740 sjúklingar meðferð með empagliflozini sem viðbótarmeðferð við metformín.

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu

Líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Hvítsveppa-sýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum ^{1, 2} Þvagfærasýking ^{1, 2}			
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ¹			Ketónblóð-sýring af völdum sykursýki ^{a, b}	Mjólkur-sýrublóð-sýring ³ Skortur á B12-vítamíni ^{3, 4}
<i>Taugakerfi</i>		Truflun á bragðskyni ³			
<i>Æðar</i>			Blóðrúmmáls-skerðing ^{1, 2}		
<i>Meltingarfæri</i>	Einkenni frá meltingarfærum ^{3, 5}				
<i>Lifur og gall</i>					Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa ³ Lifrabólga ³
<i>Húð og undirhúð</i>		Kláði (útbreiddur)			Húðroði ³ Ofsakláði ³

Nýru og þvagfæri		Aukin þvaglát ^{1,2}	Þvaglátstregða ²		
------------------	--	------------------------------	-----------------------------	--	--

¹ Sjá ítarlegri upplýsingar í köflunum hér á eftir

² Staðfestar aukaverkanir einlyfjameðferðar með empagliflozini

³ Staðfestar aukaverkanir einlyfjameðferðar með metformíni

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

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

^a reynsla eftir markaðssetningu lyfsins

^b sjá kafla 4.4

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls fór eftir grunnmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig.

Heildartíðni blóðsykursfalls

Fjöldi sjúklinga sem fengu blóðsykursfall var svipaður með empagliflozini og lyfleysu sem viðbótarmeðferð við metformín. Aukin tíðni kom fram við gjöf empagliflozins sem viðbótarmeðferð við metformín og súlfónýlúrealyf (10 mg af empagliflozini: 16,1 %, 25 mg af empagliflozini: 11,5 % og lyfleysa: 8,4 %) eða sem viðbótarmeðferð við metformín og insúlín (10 mg af empagliflozini: 31,3 %, 25 mg af empagliflozini: 36,2 % og lyfleysa: 34,7 %).

Alvarlegt blóðsykursfall (blóðsykursfall sem þarfnaðist aðstoðar)

Fáir sjúklingar fengu alvarlegt blóðsykursfall (< 1 %) og var fjöldinn svipaður fyrir empagliflozin og lyfleysu sem viðbótarmeðferð við metformín. Alvarlegt blóðsykursfall kom fram hjá 0,5 %, 0 % og 0,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini, 25 mg af empagliflozini og lyfleysu til viðbótar við metformín og insúlín, í þeirri röð. Alvarlegt blóðsykursfall kom ekki fram hjá neinum sjúklingi með samsetningu metformíns og súlfónýlúrealyfs.

Þvagfærasýking

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

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

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

Aukin þvaglát

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

næturmigu var sambærileg meðal þeirra sem fengu lyfleysu og þeirra sem fengu empagliflozin (< 1 %).

Blóðrúmmálsskerðing

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Empagliflozin

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

Metformín

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

Meðferð

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Synjardy er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja sem bæta upp verkunarhátt hvors annars og bæta þannig blóðsykurstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: empagliflozins, hemils

samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (SGLT2), og metformínhýdróklóríðs, sem tilheyrir flokki bígúaníða.

Empagliflozin

Empagliflozin er afturkræfur, mjög öflugur (IC₅₀ af 1,3 nmól) og sértækur samkeppnishemill SGLT2. Empagliflozin er ekki hemill annarra flutningspróteina glúkósa sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlæga vefi og er 5.000 sinnum sértækari fyrir SGLT2 en SGLT1, helsta flutningspróteininu sem sér um frásog glúkósa í þörmum. SGLT2 er mikið tjáð í nýrum en tjáning þess er engin eða mjög lítil í öðrum vefjum. Þar sem það er helsta flutningspróteinið sér það um endurupptöku glúkósa í blóðrásina úr gaukulsíun. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun síast meira af glúkósa og endurupptaka er að sama skapi meiri.

Empagliflozin bætir blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhætti, útskilnaði á glúkósa með þvagi (glucuretic mechanism), fer eftir þéttni glúkósa í blóði og gaukulsíunarhraða (GFR). Hömlun SGLT2 hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun leiðir til útskilnaðar umframglúkósa með þvagi.

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

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

Metformín

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

Verkun metformíns getur verið á þrennan hátt:

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

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

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

Verkun og öryggi

Alls fengu 4.704 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 meðferð í 7 tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu eða virkum samanburði í minnst 24 vikur. Þar af fengu 1.109 sjúklingar 10 mg af empagliflozini og 1.863 fengu 25 mg af empagliflozini sem viðbót við meðferð með metformíni. Alls fengu 530 sjúklinganna empagliflozin til viðbótar við metformín og

insúlín og þar af fengu 266 sjúklingar meðferð með 10 mg af empagliflozini og 264 fengu 25 mg af empagliflozini.

Meðferð með empagliflozini ásamt metformíni með eða án sykursýkislyfja (píóglítasóni, sulfónýlúrealyfi, DDP-4 hemlum og insúlíni) leiddi til klínískt mikilvægrar breytingar til batnaðar á HbA1c, fastandi plasmaglúkósa, líkamsþyngd og slagbils- og þanbilsþrýstingi. Gjöf 25 mg af empagliflozini leiddi til þess að hærra hlutfall sjúklinga náði markmiðinu 7 % eða lægra HbA1c og leiddi til þess að færri sjúklingar þurftu að fá neyðarlyf til að ná stjórn á blóðsykri samanborið við þá sem fengu 10 mg af empagliflozini og lyfleysu. Hjá 75 ára og eldri sjúklingum sáust tölulega minni lækkunir á HbA1c við meðferð með empagliflozini. Hærra HbA1c við grunnlínu tengdist meiri lækkun á HbA1c.

Empagliflozin sem viðbót við metformín, sulfónýlúrealyf, píóglítasón

Empagliflozin sem viðbót við metformín, metformín og sulfónýlúrealyf, eða píóglítasón og metformín, leiddi til tölfraðilega marktækrar lækkunar ($p < 0,0001$) á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (sjá töflu 2). Auk þess leiddi það til klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa og slagbils- og þanbilsþrýstingi samanborið við lyfleysu.

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

Tafla 2: Niðurstöður varðandi verkun úr 24 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu

Viðbót við meðferð með metformíni^a			
	Lyfleysa	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	207	217	213
HbA1c (%)			
Grunnlína (meðaltal)	7,90	7,94	7,86
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
Fjöldi	184	199	191
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 %²			
	12,5	37,7	38,7
Fjöldi	207	217	213
Líkamsþyngd (kg)			
Grunnlína (meðaltal)	79,73	81,59	82,21
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
Fjöldi	207	217	213
Slagbilsþrýstingur (mmHg)²			
Grunnlína (meðaltal)	128,6	129,6	130,0
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Munur miðað við lyfleysu ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)

Viðbót við meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi^a			
	Lyfleysa	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	225	225	216
HbA1c (%)			
Grunnlína (meðaltal)	8,15	8,07	8,10
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
Fjöldi	216	209	202
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
Fjöldi	225	225	216
Líkamsþyngd (kg)			
Grunnlína (meðaltal)	76,23	77,08	77,50
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
Fjöldi	225	225	216
Slagbilsþrýstingur (mmHg)²			
Grunnlína (meðaltal)	128,8	128,7	129,3
Breyting frá grunnlínu ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Munur miðað við lyfleysu ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Viðbót við meðferð með píóglítasóni og metformíni^b			
	Lyfleysa	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	124	125	127
HbA1c (%)			
Grunnlína (meðaltal)	8,15	8,07	8,10
Breyting frá grunnlínu ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
Fjöldi	118	116	123
Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c < 7 % með grunnlínugildi HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
Fjöldi	124	125	127
Líkamsþyngd (kg)			
Grunnlína (meðaltal)	79,45	79,44	80,98
Breyting frá grunnlínu ¹	0,40	-1,74	-1,59
Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
Fjöldi	124	125	127
Slagbilsþrýstingur (mmHg)^{2,3}			
Grunnlína (meðaltal)	125,5	126,3	126,3
Breyting frá grunnlínu ¹	0,8	-3,5	-3,3
Munur miðað við lyfleysu ¹ (95 % CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

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

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

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

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

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

blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð voru skert.

* p-gildi < 0,0001

** p-gildi < 0,01

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

Í rannsókn þar sem verkun og öryggi 25 mg af empagliflozini var borið saman við glímepíríð (allt að 4 mg á dag) hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun með metformíni einu sér leiddi meðferð með daglegri gjöf empagliflozins til meiri lækkunar HbA1c (sjá töflu 3) og klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa samanborið við glímepíríð. Dagleg gjöf empagliflozins leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á líkamsþyngd, slagbils- og þanbilsþrýstingi og hlutfalli sjúklinga sem fengu blóðsykursfall samanborið við glímepíríð (2,5 % í hópnum sem fékk empagliflozin, 24,2 % í hópnum sem fékk glímepíríð, $p < 0,0001$).

Tafla 3: Niðurstöður varðandi verkun eftir 104 vikur í rannsókn með virkum samanburði, þar sem empagliflozin var borið saman við glímepíríð sem viðbót við metformín^a

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

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

^b Allt að 4 mg af glímepíríði

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

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

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

blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð voru skert.

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

** p-gildi < 0,0001

Viðbót við insúlínmeðferð

Empagliflozin sem viðbót við meðferð með insúlíni oft á dag

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

Insúlínskammtinum var haldið stöðugum fyrstu 18 og síðustu 12 vikurnar en var aðlagður til að ná

glúkósagildum < 100 mg/dl [5,5 mmól/l] fyrir máltíðir og < 140 mg/dl [7,8 mmól/l] eftir máltíðir á vikum 19 til 40.

Eftir 18 vikur skilaði meðferð með empagliflozini tölfraðilega marktækri breytingu til batnaðar á HbA1c samanborið við lyfleysu (sjá töflu 4).

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

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 52 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við meðferð með mörgum skömmtum af insúlíni á dag með samhliða meðferð með metformíni

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

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

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

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

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

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

** p-gildi ≤ 0,0005

** p-gildi < 0,005

Empagliflozin sem viðbót við grunninsúlín

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

Eftir 18 vikur skilaði meðferð með empagliflozini tölfraðilega marktækri breytingu til batnaðar á HbA1c. Hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með empagliflozini og með HbA1c við grunnlínu $\geq 7,0\%$ náðu markgildi HbA1c < 7% miðað við lyfleysu (tafla 5).

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

Tafla 5 Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 78 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við grunninsúlín með metformíni^a

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

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

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

* p-gildi < 0,0001

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

Empagliflozin og linagliptín sem viðbót við meðferð með metformíni

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

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

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

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

Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfisins

Empagliflozin jók ekki hættu á hjarta- og æðasjúkdómum samkvæmt framvirkri, fyrirframskilgreindri safngreiningu á hjarta- og æðatilvikum, sem metin höfðu verið af óháðum aðila úr tólf 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum sem tóku til 10.036 sjúklinga með sykursýki af tegund 2.

Glúkósi 2 klst. eftir máltíð

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

Sjúklingar með HbA1c \geq 9 % við grunnlínu

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

Líkamsþyngd

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

Blóðþrýstingur

Verkun og öryggi empagliflozins var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 12 vikur, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háan blóðþrýsting á öðru sykursýkislyfi og allt að tveimur blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Meðferð með empagliflozini einu sinni á sólarhring leiddi til tölfraðilega marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c og meðalgilda slagbilsþrýstings og þanbilsþrýstings á sólarhring samkvæmt sólarhringsmælingu á blóðþrýstingi (sjá töflu 6). Meðferð með empagliflozini lækkaði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting í sitjandi stöðu.

Tafla 6 Niðurstöður varðandi verkun eftir 12 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu og empagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á^a

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

^a Greining á heildarþýði

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

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

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

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

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

* p-gildi < 0,0001

** p-gildi < 0,001

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

Metformín

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

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

- marktæka minnkun á raunáhættu á heildardánartíðni: metformín: 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár með mataræði eingöngu ($p=0,0011$) og miðað við 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár samanlagt úr hópnum sem fengu súlfonýlúrealyf eða insúlín sem einlyfjameðferð, ($p=0,021$),
- marktæka minnkun á raunáhættu á hjartadrepum: 11 tilvik/1.000 sjúklingaár með metformíni, 18 tilvik/1.000 sjúklingaár með mataræði eingöngu ($p=0,01$).

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Synjardy

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

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

Eftirfarandi upplýsingar lýsa lyfjahvörfum virkra innihaldsefna Synjardy.

Empagliflozin

Frásög

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

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 - < 90 ml/mín) og sjúklingum með nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi hækkaði AUC empagliflozins um u.þ.b. 18 %, 20 %, 66 % og 48 %, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var svipuð hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var u.þ.b. 20 % hærra hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að greinileg úthreinsun empagliflozins eftir inntöku minnkaði, með minnkaðri kreatínínúthreinsun sem leiddi til aukinnar útsetningar fyrir lyfinu.

Skert lifrastarfsemi

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

Líkamsþyngdarstuðull

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

Kyn

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

Kynþætti

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

Aldraðir

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

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum empagliflozins hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

Metformín

Frásog

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

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

Dreifing

Plasmapróteinbinding er hverfandi. Metformínhýdróklóríð fer inn í rauð blóðkorn. Hámarksbéttni í blóði er lægri en hámarksbéttni í plasma og næst á u.þ.b. sama tíma. Að öllum líkindum standa rauðu blóðkornin fyrir afleiddri hólfaðreifingu. Meðaldreifingarrúmmál (V_d) var á bilinu 63-276 l.

Umbrot

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

Brotthvarf

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

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

Sérstakir sjúklindahópar

Börn

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Empagliflozin og metformín

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

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

Empagliflozin

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

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

Empagliflozin hefur ekki eiturverkun á erfðæfni.

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

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

Empagliflozin hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði við útsetningu umfram útsetningu með meðferðarskömmtum hjá mönnum. Empagliflozin hafði ekki vanskapandi áhrif þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar. Empagliflozin olli einnig bognum

beinum í útlimum hjá rottum og aukinni tíðni fósturvísis-/fósturmissis hjá kanínum við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

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

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

Metformín

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

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

Töflukjarni

Maíssterkja

Copovidone (K-nafngildi 28)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Makrógól 400

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)

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

Töflukjarni

Maíssterkja

Copovidone (K-nafngildi 28)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Makrógól 400

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Svart járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar stakskammtaþynnur úr PVC/PVDC/áli.

Pakkningastærðir: 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuð tafla og fjölpakkningar sem innihalda 120 (2 pakkningar með 60 x 1), 180 (2 pakkningar með 90 x 1) og 200 (2 pakkningar með 100 x 1) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/15/1003/010

EU/1/15/1003/011

EU/1/15/1003/012

EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014

EU/1/15/1003/038

EU/1/15/1003/015

EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

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

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. maí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

Lyfseðilsskylt lyf.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg filmhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 5 mg/850 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (rifgataðar)

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 850 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg filmhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 5 mg/1000 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (rifgataðar)

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 5 mg/1000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI LYFS

Synjardy 5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg empagliflozin og 1000 mg metformínhýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 5 mg/1000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 12,5 mg/850 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (rifgataðar)

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MERKING Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR – ÞAR Á MEÐAL „BLUE BOX “ –
12,5 mg/850 mg****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (rifgataðar)

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

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

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Synjardy og við hverju það er notað

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

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

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

Einnig má nota Synjardy samhliða öðrum lyfjum. Slík lyf geta verið til inntöku eða insúlín sem gefið er með inndælingu.

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

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

Hvað er sykursýki af tegund 2?

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

2. Áður en byrjað er að nota Synjardy

Ekki má nota Synjardy:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir empagliflozini, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, t.d. með alvarlegri blóðsykurshækkun, ógleði, uppköstum, vökvaskorti, hröðu þyngdartapi eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er sjúkdómur þar sem efni sem kallast „ketónur“ safnast upp í blóði og geta leitt til skertrar meðvitundar af völdum sykursýki. Á meðal einkenna eru hratt þyngdartap, ógleði eða uppköst, magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtakennd lykt af andardrætti.
- ef þú hefur fengið skerta meðvitund af völdum sykursýki.
- ef þú ert með nýrnakvilla.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu á borð við sýkingu sem hefur áhrif á lungu, lungnaberkjur eða nýrun. Alvarlegar sýkingar geta leitt til nýrnavandamála sem geta sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- ef þú hefur misst mikinn vökva úr líkamanum (vökvaskortur), t.d. vegna langvarandi eða alvarlegs niðurgangs eða ef þú hefur kastað upp mörgum sinnum í röð. Vökvaskortur getur leitt til nýrnavandamála sem geta sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- ef þú hefur fengið meðferð við bráðri hjartabilun eða nýlega fengið hjartaáfall, ert með alvarlegar blóðrásartruflanir (svo sem lost) eða öndunarerfiðleika. Slíkt getur leitt til skorts á súrefni í vefjum, sem getur sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- ef þú ert með lifrarkvilla.
- ef þú neytir áfengis í óhófi, annaðhvort á hverjum degi eða öðru hvoru (sjá kaflann „Notkun Synjardy með áfengi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

- ef þú ert með alvarlega sýkingu í nýra eða þvagfærum ásamt hita. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Synjardy þar til þú jafnar þig.
- ef þú þarft að fá sprautu með skuggaefni sem inniheldur jöð, til dæmis fyrir röntgenmyndatöku eða skönnun. Þú þarft að láta lækninn vita og hætta að taka lyfið áður en röntgenmyndatakan hefst, eða þegar hún hefst, og í 2 daga eða lengur, eftir því hvernig nýrun starfa. Meðferð með jöðskuggaefnum getur skert nýrnastarfsemi og aukið hættu á aukaverkunum vegna metformínhlutans. Mundu að spyrja lækninn um hvenær má hefja meðferðina á ný.
- ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð með svæfingu. Hættu að taka Synjardy minnst 48 klukkustundum fyrir skurðaðgerð með svæfingu, mænudeyfinu eða utanbastdeyfinu og ekki byrja aftur að taka lyfið fyrr en a.m.k. 48 klukkustundir eftir aðgerðina. Vegna metformínhlutans getur samhliða gjöf deyfilyfja aukið hættu á aukaverkunum. Fylgdu fyrirmælum læknisins um hvernig á að hætta og byrja aftur að taka lyfið.

Athugið sérstaklega eftirfarandi hættu á mjólkursýrublóðsýringu.

Þar sem Synjardy inniheldur metformín getur það valdið sjúkdómi sem kemur örsjaldan fyrir en er mjög alvarlegur og kallast mjólkursýrublóðsýring, sérstaklega ef nýru starfa ekki rétt. Hættan á að þróa með sér mjólkursýrublóðsýringu er einnig aukin ef sykursýki er til staðar og ekki meðhöndluð, við langvarandi föstu eða áfengisneyslu, við vökvaskort (ofþornun) vegna mikils niðurgangs eða mikilla uppkasta, lifrарvandamála og kvilla þar sem hluti líkamans hefur skertan aðgang að súrefni (svo sem bráða, alvarlegra hjartasjúkdóma).

Mikilvægt er að fara að fyrirmælum um inntöku lyfsins, mataræði og reglulega hreyfingu því slíkt getur minnkað hættu á mjólkursýrublóðsýringu.

Upphaf mjólkursýrublóðsýringar getur verið ógreinilegt og einkennin ósértæk, svo sem uppköst, magaverkur (kviðverkur) með vöðvakrömpun, almennur lasleiki ásamt mikilli þreytu og erfiðleikar við öndun. Önnur einkenni eru lækkaður líkamshiti og hægari hjartsláttur.

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skaltu tafarlaust leita læknisaðstoðar því mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás. Hættu tafarlaust að taka Synjardy og hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús.

Nýrnastarfsemi

Nýrnastarfsemi verður metin með blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka lyfið og meðan á notkun þess stendur.

Sykur í þvagi

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Synjardy

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú tekur:

- vatnslosandi lyf (þvagræsilyf), þar sem Synjardy getur aukið líkur á of miklu vökvatapi. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Synjardy. Möguleg einkenni of mikils vökvataps úr líkamanum eru talin upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- önnur blóðsykurslækkandi lyf, svo sem insúlín eða súlfónýlúrealyf. Hugsanlegt er að læknirinn vilji minnka skammt þessara lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykur lækki of mikið (blóðsykursfall).
- címetidín, lyf sem notað er til að meðhöndla magavandamál.
- berkjuvíkkandi lyf (beta-2 örvar), sem eru notuð til að meðhöndla astma.
- barksterar (gefnir með inntöku, inndælingu eða innöndun), sem notaðir eru til að meðhöndla bólgu vegna sjúkdóma á borð við astma og iktsýki.
- lyf sem innihalda alkóhól (sjá kaflann „Notkun Synjardy með áfengi“).

- jodskuggaefni (lyf sem notuð eru við röntgenmyndun, sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Notkun Synjardy með áfengi

Aukin hættu er á mjólkursýrublóðsýringu eftir óhóflega áfengisneyslu (einkum er viðkomandi er fastandi, vannærður eða með skerta lifrarstarfsemi). Þess vegna skal forðast að neyta áfengis eða nota lyf sem innihalda alkóhól á meðan Synjardy er tekið (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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

Akstur og notkun véla

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

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

3. Hvernig nota á Synjardy

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

Hversu mikið á að taka

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

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

Notkun lyfsins

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

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

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Synjardy töflum en mælt er fyrir um gæti mjólkursýrublóðsýring komið fram. Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru ósértæk, svo sem ógleði, uppköst, kviðverkur með

vöðvakrömpum, almennur lasleiki ásamt mikilli þreytu og öndunarerfiðleikar. Önnur einkenni eru lækkaður líkamshiti og hægari hjartsláttur. **Ef þetta kemur fyrir þig gætirðu þurft að fá meðferð á sjúkrahúsi án tafar, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur valdið dái. Hættu strax að taka lyfið og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús (sjá kafla 4). Taktu umbúðir lyfsins með þér.**

Ef gleymist að taka Synjardy

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

Ef hætt er að nota Synjardy

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Hættu að taka Synjardy eins fljótt og auðið er ef þú verður var við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum sem eru eða geta verið hættulegar:

Mjólkursýrublóðsýring. Metformín, eitt virkra innihaldsefna lyfsins, getur valdið mjög sjaldgæfri (getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000) en alvarlegri aukaverkun sem kallast „mjólkursýrublóðsýring“, sem er uppsöfnun mjólkursýru í blóði sem getur leitt til dauða. Mjólkursýrublóðsýring er bráðaástand sem meðhöndla verður á sjúkrahúsi. Hún hefur sérstaklega áhrif á sjúklinga sem hafa einhverja truflun á nýrnastarfsemi.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru:

- ógleði eða uppköst
- uppköst, kviðverkir
- vöðvakrampar
- mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar

Ef þetta kemur fyrir þig gætirðu þurft að fá meðferð á sjúkrahúsi án tafar, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur valdið dái. Hættu strax að taka lyfið og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins með þér.

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

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

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

- aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta

- sæt lykt af andardrætti, sætt bragð eða málmbragð í munni eða einkennileg lykt af þvagi eða svita.

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

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

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

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

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

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

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

Einkenni þvagfærasýkingar eru:

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

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

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

Einkenni vökvaskorts eru ekki sértæk en geta verið:

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

Aðrar aukaverkanir við notkun Synjardy:

Mjög algengar

- ógleði, uppköst
- niðurgangur eða kviðverkur
- lystarleysi

Algengar

- sveppasýking í kynfærum (þruska)
- meira þvagmagn eða tíðari þvaglát en venjulega
- kláði
- breytingar á bragðskyni

Sjaldgæfar

- áreynsla eða sársauki við að tæma þvagblöðru

Koma örsjaldan fyrir

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Synjardy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Synjardy inniheldur

Virku innihaldsefnin eru empagliflozin og metformín.

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

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

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

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

Önnur innihaldsefni eru:

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

Lýsing á útliti Synjardy og pakkningastærðir

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

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

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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