

# Synjardy-valmisteen (empagliflotsiini/metformiini) riskienhallintasuunnitelman yhteenveto

Tämä on Synjardy-valmisteen riskienhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joilla varmistetaan, että Synjardy-valmistetta käytetään mahdollisimman turvallisesti. Lisätietoa riskienhallintasuunnitelmien yhteenvetoista, ks. [tämä](#).

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvettoa on luettava yhdessä Synjardy-valmisteen EPAR-yhteenvetdon ja tuotetietojen kanssa, jotka ovat saatavilla [Synjardy-valmisteen EPAR-sivulla](#).

## Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Synjardy on lääke, jota käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon aikuisilla. Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa haima ei tuota tarpeeksi insuliinia veren glukoosipitoisuuden (verensokerin) hallintaan tai elimistö ei pysty käyttämään insuliinia tehokkaasti. Vuonna 2010 noin joka viidestoista aikuinen Euroopassa sairasti tyypin 2 diabetesta. Tyypin 2 diabetekseen sairastuvat todennäköisemmin ihmiset, joiden perheessä esiintyy tätä sairautta; ihmiset, joiden etnisen taustan tiedetään olevan yhteydessä kohonneeseen sairastumisriskiin (esim. aasialaista tai afrikkalaista syntyperää olevat); ihmiset, jotka ovat yli 40-vuotiaita tai ylipainoisia tai lihavia, eivät harrasta liikuntaa, joilla on kohonnut verenpaine tai jotka tupakoivat.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla ihmisillä on sairauden toteamishetkellä usein muitakin sairauksia, ja heillä on kohonnut riski sairastua mm. sydän- ja verisuonitauteihin, diabeettiseen silmänsairauteen ja munuaissairauteen.

## Yhteenveto hoidon hyödyistä

Synjardy-valmisteen vaikuttavat aineet ovat empagliflotsiini ja metformiini. Valmistetta käytetään ruokavalion ja liikunnan ohella tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkällä metformiinilla tai metformiinilla yhdessä muun diabeteslääkkeen kanssa (mukaan lukien insuliini). Synjardy-valmisteella voidaan myös korvata erilliset empagliflotsiini- ja metformiinitabletit, jos potilas käyttää entuudestaan molempia.

Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän hyödyt on osoitettu kolmessa päätutkimuksessa 1 679:llä tyypin 2 diabetespotilaalla, joilla verensokeri ei pysynyt riittävän hyvin hallinnassa pelkällä metformiinilla eikä metformiinin ja muiden diabeteslääkkeiden (pioglitatsonin tai tietuentyypin diabeteslääkkeen, sulfonyyliurean) yhdistelmällä. Tutkimuksissa verrattiin empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän vaikutusta lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään. Tehon päämittari oli 24 hoitoviikon jälkeinen veren HbA1c-pitoisuuden (glykosyloitunut hemoglobiini) muutos, joka osoittaa, miten hyvin veren glukoosipitoisuus on hallinnassa.

Tutkimuksissa HbA1c-arvo pieneni kliinisesti merkittävästi, kun tutkittaville annettiin empagliflotsiinia ja metformiinia sisältävää Synjardy-valmistettä, verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään. Kaiken kaikkiaan arvo pieneni edelleen 0,58 prosenttiyksikköä, kun tutkittaville annettiin yhdistelmähoidossa 5 mg empagliflotsiinia kahdesti vuorokaudessa, ja 0,62 prosenttiyksikköä 12,5 mg:n annosta käytettäessä. Tutkimuksissa havaittiin samankaltaisia hyötyjä muista käytetyistä diabeteslääkkeistä riippumatta. Tulokset osoittivat myös, että Synjardy-hoitoon liittyi painonlaskua ja verenpaineen alenemista.

Tätä tukevaa näyttöä saatiin useista muista tutkimuksista. Osa näistä oli päätutkimuksen jatkotutkimuksia, joiden tulokset viittasivat siihen, että lääkkeen hyödyt säilyivät pidempiaikaisessa hoidossa. Tutkimukset osoittivat myös, että Synjardy oli yhtä tehokas kuin empagliflotsiini ja metformiini erikseen otettuina ja että HbA1c-arvot pienenevät, kun yhdistelmä lisättiin insuliinia sisältävään hoitoon.

## Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ei tiedetä, pienentävätkö Synjardy-valmisteen verenpainetta ja painoa alentavat vaikutukset merkittävästi myös esimerkiksi sydänkohtausten ja aivohalvausten riskiä, jos vaikutukset säilyvät. Ei tiedetä, onko tyyppin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla (alle 18-vuotiailla) samanlainen hoidon hyötyprofiili kuin aikuispotilailla. Synjardy-valmistetta ei ole myöskään tutkittu potilailla, jotka käyttävät pistosmuotoisia diabeteslääkkeitä, joita kutsutaan glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogeiksi.

## Yhteenveto turvallisuustiedoista

### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Virtsatieinfektio	Empagliflotsiini lisää sokerin määrää virtsassa, joten se saattaa edistää bakteerien kasvua.  Synjardy-valmisteen myyntilupatutkimuksissa virtsatieinfektion sairastaneiden potilaiden prosenttiosuus oli samaa luokkaa Synjardy-valmistetta saaneilla (11,9 %) ja lumelääkettä ja metformiinia saaneilla (12,3 %).	Potilaiden on juotava paljon vettä ja muita nesteitä, virtsattava usein ja pyyhittävä peräaukon alue huolellisesti ulostamisen jälkeen, erityisesti, jos he ovat aiemmin sairastaneet virtsatieinfektioita.  Vakavat infektiot voivat johtua virtsaelinten poikkeavuuksista, jotka voivat johtaa pysyvään munuaisvaurioon. Jos potilaalla on toistuvia infektioita, hänen on keskusteltava asiasta lääkärin kanssa. Lääkäri arvioi lisätutkimusten tarpeellisuuden.  Lisäksi Synjardy-hoidon väliaikaista keskeyttämistä voidaan harkita potilailla, joilla on komplisoituneita virtsatieinfektioita.
Sukupuolinfektio	Synjardy-valmisteen myyntilupatutkimuksissa sukupuolinfektion sairastaneiden potilaiden prosenttiosuus oli suurempi Synjardy-valmistetta saaneilla (6,7 %) kuin lumelääkettä ja metformiinia saaneilla (1,5 %).  Sukupuolinfektio saattaa olla todennäköisempi naisilla kuin miehillä.	Sukupuolinfektioita ehkäisevät toimenpiteet ovat samoja kuin edellä virtsatieinfektioiden kohdalla kuvatut toimenpiteet.

<p>Nestehukka</p>	<p>Synjardy-valmisteen sisältämä empagliflotsiini lisää virtsaneritystä, joten enintään noin 1 potilaalla 100:sta saattaa esiintyä nestehukkaan tai elimistön kuivumiseen liittyviä oireita (kuten matalaa verenpainetta ja heitehuimausta). Oireet saattavat olla yleisempiä 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla.</p>	<p>Lääkärien on noudatettava erityistä varovaisuutta määrätessään Synjardy-valmistetta potilaille, joille nestehukan aiheuttama verenpaineen lasku voi aiheuttaa riskin. Tähän ryhmään lukeutuvat mm. potilaat, joilla tiedetään olevan sydän- ja verisuonitauti, potilaat, joilla on ollut verenpainelääkityksen aikana matala verenpaine ja 75-vuotiaat tai tätä vanhemmat potilaat.</p> <p>Jos potilaalla on jokin toinen sairaus, joka saattaa aiheuttaa nestehukkaa (esim. ruoansulatuskanavan sairaus), nestetasapainoa on seurattava huolellisesti. Synjardy-hoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava, kunnes nestehukka on korjattu.</p>
<p>Happojen ja laktaatin kertyminen kudoksiin ja vereen (maitohappoasidoosi)</p>	<p>Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava tila, joka johtuu maitohapon kertymisestä vereen. Tätä voi esiintyä metformiinia sisältäviä lääkkeitä käyttävillä potilailla. Tätä esiintyy pääasiassa potilailla, joiden munuaistoiminta on häiriintynyt, joilla on vaikea infektio tai nestehukka, joilla on diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy verensokeriarvojen kohoamista, nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua), joilla on vaikeita verenkierto-ongelmia (kuten sokki), joilla on maksavaivoja tai jotka käyttävät liikaa alkoholia.</p> <p>Synjardy-valmisteen myyntilupatutkimuksissa kahdelle lääkettä käyttäneelle potilaalle kehittyi maitohappoasidoosi.</p>	<p>Synjardy-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on suuri maitohappoasidoosin riski.</p> <p>Jos Synjardy-hoidon aikana epäillään maitohappoasidoosia, hoito on lopetettava välittömästi ja potilas on toimitettava sairaalahoitoon.</p>

<p>Matalat Verensokeriarvot (hypoglykemia insuliinin ja/tai sulfonyyliurean käytön yhteydessä)</p>	<p>Synjardy-hoito saattaa aiheuttaa joillekin potilaille matalia verensokeriarvoja. Matalan verensokerin riski on suurempi, jos potilas käyttää myös muita lääkkeitä, joiden tiedetään alentavan verensokeriarvoja (insuliinia tai sulfonyyliureoita).</p> <p>Synjardy-valmisteen myyntilupatutkimuksissa matalia verensokeriarvoja esiintyi 30,6 %:lla Synjardy-valmistetta saaneista ja 27,9 %:lla Synjardy-valmistetta käyttämättömistä, kun potilaat käyttivät myös insuliinia ja/tai sulfonyyliureaa.</p>	<p>Insuliinin tai sulfonyyliurean annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen matalan verensokerin riskin pienentämiseksi, kun näitä lääkkeitä käytetään yhdessä Synjardy-valmisteen kanssa.</p>
--	--	--

### **Tärkeät mahdolliset riskit**

<b>Riski</b>	<b>Mitä tiedetään</b>
<p>Munuaissyöpä ja virtsarakon syöpä (virtsaiteiden syöpä)</p>	<p>Yhdessä tutkimuksessa empagliflotsiinin havaittiin suurentavan munuaissyövän riskiä uroshiirillä, mutta ei muilla eläimillä.</p> <p>Synjardy-valmistetta saaneiden potilaiden joukossa munuaissyöpään (2 potilasta) tai virtsarakon syöpään (2 potilasta) sairastuneiden potilaiden määrä oli pieni ja verrattavissa lumelääkkeeseen. Synjardy-valmisteella ei ole ilmiselvää vaikutustapaa, joka voisi suurentaa munuaiskasvainten riskiä.</p>
<p>Munuaisvaurio (munuaisten vajaatoiminta)</p>	<p>Empagliflotsiinin vaikutustavasta johtuen on olemassa riski, että lääke heikentää munuaisten toimintaa (munuaisten vajaatoiminta). Munuaisten vajaatoiminta saattaa olla yleisempää iäkkäillä potilailla (75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla).</p> <p>Synjardy-valmisteen myyntilupatutkimuksissa munuaisten vajaatoimintapotilaiden prosenttiosuus oli pieni (Synjardy-valmistetta saaneilla 0,7 % ja lumelääkettä ja metformiinia saaneilla 0,3 %).</p>
<p>Maksavaurio</p>	<p>Maksavauriota pidetään pelkän empagliflotsiinihoidon merkittävänä mahdollisena riskinä, sillä maksan toimintaa mittaavissa laboratoriotutkimuksissa on havaittu pieniä muutoksia.</p> <p>Synjardy-valmistetta saaneiden maksavauriopotilaiden prosenttiosuus on ollut pieni (1,6 %), eikä yhteyttä lääkkeeseen ole osoitettu.</p>
<p>Luunmurtumat</p>	<p>Luunmurtumaa pidetään merkittävänä mahdollisena riskinä, sillä luunmurtumia on havaittu muiden empagliflotsiinin kanssa samaan luokkaan kuuluvien lääkkeiden käytön yhteydessä. Synjardy-valmistetta käyttäneiden luunmurtuman saaneiden potilaiden prosenttiosuus oli pieni (1,5 %), eivätkä luunmurtumat olleet yleisempiä Synjardy-ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Luuntiheyden (luun vahvuutta kuvaava mitta) ei havaittu vähentyneen yhden ja kahden vuoden pituisen empagliflotsiinihoidon jälkeen.</p>

## Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Lapset (pediatriset potilaat)	Synjardy-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiaille potilailla. Lapset eivät saa ottaa Synjardy-valmistetta.
Iäkkäät potilaat	Iäkkäillä potilailla lääkkeiden haittatapahtumien riski on kohonnut, joten iäkkäiden potilaiden hoidosta kerätään markkinoilletulon jälkeistä turvallisuustietoa.
Raskaus/imetys	Synjardy-valmisteen käyttöä raskaana oleville ja/tai imettäville naisille ei ole tutkittu. Empagliflotsiin ja metformiinin ei ole osoitettu aiheuttavan poikkeavuuksia sikiön kehityksessä. Raskaana oleville tai imettäville naisille ei pidä antaa Synjardy-valmistetta, sillä tiedot käytöstä ihmisellä puuttuvat.
Muuttuneiden veren rasva-arvojen (dyslipidemian) kliininen merkitys	Pelkkää empagliflotsiinia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa kaikissa hoitoryhmissä havaittiin lievää kohoamista veren rasva-aineita (lipidejä) kuvaavissa laboratorioarvoissa. Sydän- ja verisuonitautien riskin (sydämeen ja verenkiertoon kohdistuvien vaikutusten riskin) ei odoteta suurenevan Synjardy-hoidon aikana.
Pitkäaikaisturvallisuus (erityisesti sydän- ja verisuoniturvallisuus)	Pitkäaikaisturvallisuudesta on tällä hetkellä vain vähän kokemusta, sillä pisin altistus päättyneissä tutkimuksissa on ollut enintään 2 vuotta. Pitkäaikaistutkimukset ovat meneillään. Kliiniset tutkimustulokset eivät viitanneet sydän- ja verisuonitapahtumien riskin suurenemiseen Synjardy-valmisteen käytön jälkeen.
GLP-1-analogien samanaikainen käyttö	Synjardy-valmistetta ei ole tutkittu samanaikaisessa käytössä tiettyjen GLP-1-analogeiksi kutsuttujen diabeteslääkkeiden kanssa.
Pitkäaikaisturvallisuus (melanooma)	Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin pieni numeerinen ero melanooman (eräs ihosyöpätyyppi) esiintyvyydessä Synjardy- ja lumelääkeryhmien välillä. Pahanlaatuisen syöpään sairastuneiden potilaiden prosenttiosuus oli pieni (alle 0,11 %). Synjardy-valmisteella ei ole ilmiselvää vaikutustapaa, joka voisi suurentaa syövän, kuten melanooman, riskiä.

## Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

## Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

### Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
1245.25-pitkäaikais-tutkimus sydän- ja verisuoni-turvallisuudesta	Arvioida empagliflotsiinin sydän- ja verisuoni-turvallisuutta pitkäaikaiskäytössä tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla on kohonnut sydän- ja verisuonitautien riski; Synjardy-hoitoa saavat potilaat otetaan mukaan.	Pitkäaikais-turvallisuus (erityisesti sydän- ja verisuoni-turvallisuus), dyslipidemia, GLP-1-analogien samanaikainen käyttö, virtsateiden syöpä, luunmurtuma, puuttuvat pitkäaikaiset turvallisuustiedot melanoomasta.	Aloitettu	Tapahtumalähtöinen, lopulliset tulokset vuoden 2015 viimeisellä neljänneksellä.
PASS-tutkimus (1245.96), jossa arvioidaan munuais- ja maksavaurion ja virtsatie- ja sukuelininfektion riskiä	Arvioida sairaalahoitoa vaativan virtsatie- ja sukuelininfektion sekä akuutin munuais- ja maksavaurion riskiä empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla verrattuna muuta diabeteshoitoa saaneisiin potilaisiin; Synjardy-hoitoa saavat potilaat otetaan mukaan.	Virtsatieinfektio, sukuelininfektio, akuutti munuaisten vajaatoiminta, maksavaurio.	Suunnitteilla	Riippuu potilasmäärästä; toimituspäivä määrätään lopullisessa tutkimussuunnitelmassa
PASS-tutkimus (1245.97), jossa arvioidaan virtsateiden pahanlaatuisten kasvainten riskiä toteutettavuuden arvioinnin jälkeen	Arvioida munuaissyövän ja virtsarakon syövän riskiä empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla verrattuna muuta diabeteshoitoa saaneisiin potilaisiin; Synjardy-hoitoa saavat potilaat otetaan mukaan.	Virtsateiden syöpä.	Suunnitteilla	Määrätään lopullisessa tutkimussuunnitelmassa.

### ***Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset***

Mitään edellä mainituista tutkimuksista ei ole mainittu myyntiluvan ehdoissa.

### **Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi huhtikuussa 2015.