

Sammanfattning av riskhanteringsplanen för Synjardy (empagliflozin/metformin)

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen för Synjardy som beskriver åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Synjardy används på ett så säkert sätt som möjligt. För ytterligare information om sammanfattningar av riskhanteringsplaner, se [här](#).

Sammanfattningen av riskhanteringsplanen ska läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformationen för Synjardy, vilka finns på [EPAR-sidan för Synjardy](#).

Information om sjukdomsförekomst

Synjardy är ett läkemedel som används för behandling av vuxna med typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes är ett tillstånd där bukspottkörteln inte producerar tillräckligt med insulin för att kunna kontrollera glukosnivån i blodet eller där kroppen inte kan utnyttja insulin effektivt. År 2010 hade ungefär var 15:e vuxen invånare i Europa typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes uppkommer med större sannolikhet hos personer i vars släkt sjukdomen förekommer, hos personer med en etnisk bakgrund som associeras med en ökad risk (t.ex. personer med asiatisk eller afrikansk härkomst), hos personer som är över 40 år eller personer som har övervikt eller fetma, inte motionerar, har högt blodtryck eller röker.

Personer med typ 2-diabetes tenderar också att ha andra sjukdomar vid tidpunkten för diagnosen och de har en ökad risk för vissa tillstånd, t.ex. hjärtsjukdomar, diabetisk ögonsjukdom och njursjukdom.

Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Synjardy innehåller de aktiva substanserna empagliflozin och metformin. Läkemedlet används som tilläggsbehandling till kost och motion hos vuxna med typ 2-diabetes som inte uppnår tillfredsställande blodsockerkontroll med tillägg av metformin ensamt eller i kombination med någon annan diabetesmedicin (bl.a. insulin). Det kan också användas för att ersätta empagliflozin och metformin som separata tabletter hos patienter som redan tar båda.

Nyttan av empagliflozin i kombination med metformin har visats i tre huvudstudier med 1 679 patienter med typ 2-diabetes som inte uppnådde tillfredsställande blodsockerkontroll med tillägg av metformin ensamt eller i kombination med andra diabetesmediciner (pioglitazon eller en typ av diabetesmedicin som kallas sulfonylurea). Studierna jämförde effekten av empagliflozin + metformin med placebo (överksam behandling) + metformin. Det huvudsakliga effektmåttet var förändringen i halten av glykolyserat hemoglobin (HbA1c), vilket ger en indikation på hur god blodsockerkontrollen är, efter 24 veckors behandling.

Studierna visade en kliniskt relevant minskning av HbA1c för Synjardy-kombinationen empagliflozin + metformin jämfört med placebo + metformin. Totalt var den ytterligare minskningen 0,58 procentenheter med kombinationen som gav 5 mg empagliflozin två gånger dagligen och 0,62 procentenheter med dosen 12,5 mg. Studierna visade liknande nytta oberoende av andra diabetesmediciner som togs samtidigt. Dessutom visade resultaten att Synjardy-behandlingen associerades med en minskning av kroppsvikten och en sänkning av blodtrycket.

Bevis som stödjer detta har inkommit från flera ytterligare studier. En del av dessa var fortsättningsstudier av huvudstudierna och antydde att nyttan av läkemedlet fortsatte vid längre

behandling. Studier visade också att Synjardy var lika effektivt som empagliflozin och metformin som togs separat och att kombinationen minskade HbA1c när den lades till annan behandling, bl.a. insulin.

Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det är inte känt om effekterna av Synjardy på blodtryck och vikt kunde medföra ytterligare minskning av risken för bl.a. hjärtinfarkt och stroke, om effekterna bibehålls. Det är inte känt om barn (under 18 år) med typ 2-diabetes får samma nytta av behandlingen som vuxna patienter. Synjardy har inte heller undersökts hos patienter som använder injektionsläkemedel mot diabetes som hör till gruppen glukagonliknande peptid 1-analoger (GLP-1-analoger).

Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Urinvägsinfektion	<p>Empagliflozin kan främja bakterietillväxt, eftersom läkemedlet ökar mängden socker i urinen.</p> <p>I studier för godkännande av Synjardy jämfördes andelen patienter som fick urinvägsinfektion bland dem som fick Synjardy (11,9 %) och dem som fick placebo och metformin (12,3 %).</p>	<p>Patienter bör dricka mycket vatten och andra vätskor, urinera ofta och torka sig omsorgsfullt efter avföring, särskilt om de tidigare haft urinvägsinfektioner.</p> <p>Allvarliga infektioner kan uppkomma om urinvägarna är avvikande och följderna kan vara bestående njurskada. Patienter med återkommande infektioner bör tala med sin läkare som kan överväga ytterligare undersökningar.</p> <p>Dessutom kan ett tillfälligt avbrott i behandlingen med Synjardy övervägas hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner.</p>
Infektion i könsorganen	<p>I studier för godkännande av Synjardy var andelen patienter som fick infektion i könsorganen högre bland dem som fick Synjardy (6,7 %) än bland dem som fick placebo och metformin (1,5 %).</p> <p>Infektioner i könsorganen kan vara mera sannolika hos kvinnor än hos män.</p>	<p>Åtgärderna för att förebygga infektioner i könsorganen är samma som för urinvägsinfektioner, se ovan.</p>

Vätskeförlust	<p>På grund av att empagliflozinkomponenten i Synjardy verkar genom att stimulera urinavgång, kan färre än 1 patient av 100 uppleva symtom som står i samband med vätskeförlust eller uttorkning (t.ex. lågt blodtryck och yrsel). Symtomen kan vara vanligare hos patienter som är 75 år eller äldre.</p>	<p>Läkare ska vara särskilt försiktiga vid förskrivning av Synjardy till patienter som kan utsättas för risk om blodtrycket sjunker p.g.a. vätskeförlust, t.ex. patienter med hjärtkärlsjukdom, patienter som haft lågt blodtryck när de använt blodtrycksmediciner eller patienter som är 75 år eller äldre.</p> <p>Vätskestatus bör uppföljas noga hos patienter med något annat tillstånd som kan orsaka vätskeförlust (t.ex. magtarmsbesvär). Ett tillfälligt avbrott i behandlingen med Synjardy bör övervägas tills vätskeförlusten helt korrigerats.</p>
Ansamling av syror och laktat i vävnaden och blodet (laktacidosis)	<p>Laktacidosis är ett mycket sällsynt men allvarligt tillstånd som beror på ansamling av mjölksyra i blodet, vilket kan förekomma hos patienter som tar läkemedel som innehåller metformin. Detta förekommer främst hos patienter med nedsatt njurfunktion, svår infektion, vätskebrist, diabetisk ketoacidosis (en komplikation av diabetes med högt blodsocker, snabb viktnedgång, illamående eller kräkning), svåra cirkulationsproblem såsom chock, leverproblem eller riklig alkoholkonsumtion.</p> <p>I studier för godkännande av Synjardy förekom laktacidosis hos två patienter som fick läkemedlet.</p>	<p>Synjardy bör inte användas av patienter med hög risk för laktacidosis.</p> <p>Om laktacidosis misstänks under behandlingen med Synjardy, ska behandlingen omedelbart avbrytas och patienten tas in på sjukhus.</p>
Lågt blodsocker (hypoglykemi med insulin och/eller sulfonylurea)	<p>Enstaka patienter kan få lågt blodsocker p.g.a. behandling med Synjardy. Risken för lågt blodsocker ökar hos patienter som samtidigt använder andra mediciner som är kända för att orsaka lågt blodsocker (insulin eller sulfonylurea).</p> <p>I studier för godkännande av Synjardy förekom lågt blodsocker hos patienter som också tog insulin och/eller sulfonylurea hos 30,6 % av dem som fick Synjardy och hos 27,9 % av dem som inte fick detta läkemedel.</p>	<p>En minskning av insulin- eller sulfonylureadosen kan behövas för att minska risken för lågt blodsocker när dessa används i kombination med Synjardy.</p>

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Njurcancer och urinblåsecancer (urinvägscancer)	<p>En ökning av risken för njurcancer konstaterades i en studie med hanmöss, men inte hos andra djur.</p> <p>Bland patienter som fick Synjardy var antalet fall av njurcancer (2 patienter) eller urinblåsecancer (2 patienter) lågt och på samma nivå som hos patienter som fick placebo. Synjardy ökar inte risken för njurtumörer på något uppenbart sätt.</p>
Njurskada (njursvikt)	<p>På grund av empagliflozins verkningsätt finns det en risk för effekter som leder till nedsatt njurfunktion (njursvikt). Nedsatt njurfunktion kan vara vanligare hos äldre patienter (75 år eller äldre).</p> <p>I studier för godkännande av Synjardy var andelen patienter som fick njursvikt låg (0,7 % hos dem som fick Synjardy och 0,3 % hos dem som fick placebo och metformin).</p>
Leverskada	<p>Leverskada anses vara en viktig eventuell risk av empagliflozin ensamt, eftersom små förändringar konstaterats i laboratorieresultat som återspeglar leverfunktionen.</p> <p>Andelen Synjardy-patienter som upplevde leverskada var lågt (1,6 %), och man har inte funnit något samband med behandlingen med läkemedlet.</p>
Benfraktur	<p>Benfrakturer anses vara en viktig eventuell risk, eftersom frakturer har förekommit hos patienter som använt andra läkemedel som hör till samma läkemedelsklass som empagliflozin. Andelen Synjardy-patienter med frakturer var låg (1,5 %) och benfrakturer var inte vanligare hos patienter som fick Synjardy än hos dem som fick placebo. Ingen minskad mineraltäthet i skelettet (mätt på benstommens hållbarhet) sågs efter 1 och 2 års behandling med empagliflozin.</p>

Återstående information

Risk	Vad är känt
Barn (pediatriska patienter)	Synjardy har inte undersökts hos patienter som är under 18 år. Barn ska inte ta Synjardy.
Äldre patienter	Eftersom äldre patienter har en ökad risk för läkemedelsbiverkningar, kommer säkerhetsdata efter att läkemedlet beviljats godkännande för försäljning att insamlas om behandling av äldre patienter.
Graviditet/ amning	Synjardy har inte undersökts hos gravida och/eller ammande kvinnor. Empagliflozin och metformin har inte visat sig ge upphov till avvikelser under fosterutvecklingen. Eftersom information om användning hos människa saknas, bör gravida och/eller ammande kvinnor inte behandlas med Synjardy.

Klinisk inverkan av förändrade blodfetter (dyslipidemi)	I de kliniska studierna med empagliflozin ensamt konstaterades små ökningar i laboratorievärdena för blodfetter (lipider) i alla behandlingsgrupper. Ingen ökad kardiovaskulär risk (risk för hjärtkärlpåverkan) förväntas hos patienter som behandlas med Synjardy.
Långtidssäkerhet (särskilt kardiovaskulär säkerhet)	Erfarenhet med långtidssäkerhet är ännu begränsade, eftersom den längsta exponeringstiden i slutförda studier uppgår till 2 år. Långtidsstudier pågår. Kliniska data visade ingen ökning av risken för hjärtkärlhändelser efter användning av Synjardy.
Samtidig användning av GLP-1-analoger	Synjardy har inte undersökts i kombinationer med en viss typ av diabetesmediciner som kallas GLP-1-analoger.
Långtidssäkerhet (melanom)	I kliniska studier konstaterades en liten numerär skillnad i förekomsten av melanom (en typ av hudcancer) mellan Synjardy och placebo. Andelen patienter med melanom var låg (under 0,11 %). Synjardy ökar inte risken för cancer (t.ex. melanom) på något uppenbart sätt.

Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimsoch slutresultat
Långtidsstudie av kardiovaskulär säkerhet 1245.25	Bedömning av kardiovaskulär säkerhet för empagliflozin under långtidsanvändning hos patienter med typ 2-diabetes och ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar; patienter som behandlas med Synjardy kommer att inkluderas.	Långtidssäkerhet (särskilt kardiovaskulär), dyslipidemi, samtidig användning av GLP-1-analoger, urinvägscancer, benfrakturer, återstående långtidssäkerhetsdata för melanom	Inledd	Beror på händelser som inträffar, slutliga resultat inväntas under fjärde kvartalet 2015
PASS (studie 1245.96) för bedömning av risken för njur- och leverskada, urinvägsinfektioner och infektioner i könsorganen	Bedömning av risken för urinvägsinfektioner och infektioner i könsorganen, akut njur- och leverskada som leder till sjukhusvård bland patienter som behandlas med empagliflozin jämfört med patienter som får annan diabetesbehandling.; patienter som behandlas med Synjardy kommer att inkluderas.	Urinvägsinfektion, infektion i könsorganen, akut njursvikt, leverskada	Planerad	Beror på patientupptag; inlämningsdatum bestäms i det slutliga studieprotokollet
PASS (studie 1245.97) för bedömning av risken för cancer i urinvägarna; föregås av en rimlighetsbedömning	Bedömning av risken för njur- och urinblåsecancer bland patienter som behandlas med empagliflozin jämfört med patienter som får annan diabetesbehandling; patienter som behandlas med Synjardy kommer att inkluderas.	Urinvägscancer	Planerad	Bestäms i det slutliga studieprotokollet

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Inga av studierna som anges ovan utgör villkor för godkännandet för försäljning.

Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Ej relevant.

Denna sammanfattning godkändes senast 04/2015.