

Jardiance

Boehringer Ingelheim

Filmdragerad tablett 25 mg

(Oval, ljusgul, bikonvex, filmdragerad tablett präglad med "S25" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra (tablettens längd: 11,1 mm, tablettens bredd: 5,6 mm))

Diabetesmedel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insulin

Aktiv substans:

Empagliflozin

ATC-kod:

A10BK03

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Jardiance filmdragerad tablett 10 mg och 25 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin.

Texten är baserad på produktresumé: 10/2019.

Indikationer

Jardiance är avsett för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämpligt på grund av intolerans.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Den rekommenderade startdosen är 10 mg empagliflozin en gång dagligen som monoterapi och som tillägg till kombinationsbehandling med andra läkemedel för behandling av diabetes. Hos patienter som tolererar empagliflozin 10 mg en gång dagligen, har ett eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² och behöver striktare glykemisk kontroll kan dosen höjas till 25 mg en gång dagligen. Den maximala dagsdosen är 25 mg (se nedan och avsnitt Varningar och försiktighet).

När empagliflozin används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

På grund av verkningsmekanismen är den glykemiska effekten av empagliflozin beroende av njurfunktionen. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl ≥ 60 ml/min.

Behandling med empagliflozin ska inte påbörjas hos patienter med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter som tolererar empagliflozin och vars eGFR konstant är under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min, ska dosen empagliflozin justeras eller kvarstå på 10 mg en gång dagligen. Empagliflozin ska sättas ut när eGFR konstant är under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl konstant under 45 ml/min (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Empagliflozin ska inte användas till patienter med terminal njursjukdom eller till patienter på dialys eftersom det inte förväntas vara effektivt hos dessa patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

Empagliflozinexponeringen är förhöjd hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Terapeutisk erfarenhet av patienter med gravt nedsatt leverfunktion är begränsad, och rekommenderas därför inte för användning i denna population (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder. Hos patienter 75 år och äldre, bör en ökad risk för volymförlust beaktas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). På grund av begränsad erfarenhet från behandling av patienter i åldern 85 år och äldre, rekommenderas inte initiering av empagliflozinbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för empagliflozin för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat, och sväljes hela med vatten. Om en dos missats, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos bör dock inte tas på samma dag.

Varningar och försiktighet

Diabetesketoacidosis

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

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

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

Behandlingen bör avbrytas hos patienter som lagts in på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga sjukdomar. Provtagning av ketoner rekommenderas för dessa patienter. Mätning av ketonnivåer i blodet istället för urinen är att föredra.

Behandling med empagliflozin kan återupptas när ketonvärdena är normala och patientens tillstånd har stabiliserats.

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

Behandling med Jardiance ska inte påbörjas hos patienter med en eGFR <60 ml/min/1,73 m² eller CrCl <60 ml/min. Hos patienter som tolererar empagliflozin och vars eGFR konstant är under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl under 60 ml/min, ska dosen empagliflozin justeras eller kvarstå på 10 mg en gång dagligen.

Empagliflozin ska sättas ut när eGFR konstant är under 45 ml/min/1,73 m² eller CrCl konstant under 45 ml/min. Empagliflozin ska inte användas till patienter med terminal njursjukdom eller till patienter på dialys eftersom det inte förväntas vara effektivt hos dessa patienter (se Dosering respektive Farmakokinetik).

Övervakning av njurfunktionen

Den glykemiska effekten av empagliflozin är beroende av njurfunktionen, på grund av dess verkningsmekanism. Därför rekommenderas utvärdering av njurfunktionen enligt följande:

- Före behandlingen med empagliflozin och regelbundet under behandlingen, det vill säga minst årligen (se Dosering, Farmakodynamik och Farmakokinetik).
- Före samtida behandling med något annat läkemedel som kan ha en negativ effekt på njurfunktionen.

Leverskada

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

Förhöjd hematokrit

En ökning av hematokrit observerades vid empagliflozinbehandling (se Biverkningar).

Risk för volymförlust

Baserat på verkningsmekanismen för SGLT-2-hämmare, kan osmotisk diures som åtföljer terapeutisk glukosuri leda till en måttlig sänkning av blodtrycket (se Farmakodynamik). Därför bör försiktighet iakttas hos patienter där ett empagliflozin-inducerat blodtrycksfall skulle kunna utgöra en risk, såsom patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, patienter som får blodtryckssänkande behandling med hypotoni i anamnesen eller patienter som är 75 år och äldre.

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

Äldre

Effekten av empagliflozin på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus. Patienter i åldern 75 år och äldre kan löpa en ökad risk för volymförlust. Ett större antal av dessa patienter som behandlades med empagliflozin hade biverkningar relaterade till volymförlust jämfört med placebo (se Biverkningar). Därför ska dessa patienters vätskeintag tas i särskild beaktning vid samtidig administrering av läkemedel som kan orsaka volymförlust (t.ex. diuretika, ACE-hämmare). Erfarenheterna från behandling av patienter i åldern 85 år och äldre är begränsad. Initiering av empagliflozinbehandling till denna population rekommenderas inte (se Dosering).

Urinvägsinfektioner

I resultat från poolade, placebokontrollerade, dubbelblinda studier på 18 till 24 veckor, var den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkning likartad hos patienter som behandlades med empagliflozin 25 mg och placebo och högre hos patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg (se Biverkningar). Efter marknadsintroduktion har fall av komplicerade urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit och urosepsis rapporterats hos patienter behandlade med empagliflozin. Tillfällig utsättning av empagliflozin ska övervägas hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall efter godkännande för försäljning av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare. Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutingrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådas att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Jardiance sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

Amputationer av nedre extremiteter

Ett ökat antal amputationer av nedre extremiteter (framförallt av tår) har observerats i kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om detta är en klasseffekt. Som till alla patienter med diabetes är det viktigt att ge råd om rutinmässig förebyggande fotvård.

Hjärtsvikt

Erfarenhet av New York Heart Association (NYHA) klass I-II är begränsad, och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med empagliflozin i NYHA klass III-IV. I EMPA-REG OUTCOME-studien rapporterades 10,1 % av patienterna ha hjärtsvikt vid baslinjen. Minskningen av kardiovaskulär död hos dessa patienter var likvärdig med den totala studiepopulationen.

Urinprover

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

Laktos

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Empagliflozin kan bidra till den diuretiska effekten av tiazid- och loopdiuretika och kan öka risken för uttorkning och hypotoni (se Varningar och försiktighet).

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på empagliflozin

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

Samtidig administrering av empagliflozin med probenecid, en hämmare av UGT-enzymen och OAT3, resulterade i 26 % ökning av högsta plasmakoncentrationer för empagliflozin (C_{max}) och 53 % ökning av arean under koncentration-tidskurvan (AUC). Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

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

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

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

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

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

Effekter av empagliflozin på andra läkemedel

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

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

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

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

Graviditet

Kategori B:3.

Det finns inga data från användningen av empagliflozin för gravida kvinnor. Djurstudier visar att empagliflozin passerar placentan under sendräktighet i mycket begränsad omfattning, men visar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter på tidig embryonal utveckling. Däremot har djurstudier visat negativa effekter på postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd är det bättre att undvika användning av Jardiance under graviditet.

Amning

Grupp IVb.

Det finns inga data för människor om utsöndring av empagliflozin i bröstmjölk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att empagliflozin utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Jardiance ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts för Jardiance. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta effekter avseende fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 15 582 patienter med diabetes mellitus typ 2 ingick i kliniska studier för att utvärdera säkerheten för empagliflozin, varav 10 004 patienter fick empagliflozin, antingen ensamt eller i kombination med metformin, en sulfonureid, pioglitazon, DPP-4-hämmare, eller insulin.

I 6 placebokontrollerade studier som pågick i 18 till 24 veckor ingick 3 534 patienter, varav 1 183 behandlades med placebo och 2 351 med empagliflozin. Den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med empagliflozin var likartad med placebo. Den oftast rapporterade biverkningen var hypoglykemi vid användning tillsammans med sulfonureider eller insulin (se beskrivning av valda biverkningar).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar är indelade efter organsystem och MedDRA:s föredragna termer, vilka rapporterats hos patienter som fick empagliflozin i placebokontrollerade studier presenteras i tabellen nedan (tabell 1).

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

Tabell 1: Biverkningar i tabellform (MedDRA) från placebokontrollerade studier och från erfarenheter efter marknadsintroduktion.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanitis och andra genitala infektioner ^a Urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit och urosepsis) ^a			Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)*

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (vid användning tillsammans med sulfonylurea eller insulin) ^a	Törst		Diabetes-ketoacidosis*	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus (generaliserad) Hudutslag	Urtikaria		Angioödem
Blodkärl			Volymförlust ^a		
Njurar och urinvägar		Ökad urinering ^a	Dysuri		
Undersökningar		Förhöjda serumlipider ^b	Ökat blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet ^a Förhöjd hematokrit ^c		

^a se underavsnitten nedan för mer information

^b Genomsnittliga procentuella ökningarna från baslinjen för empagliflozin 10 mg respektive 25 mg jämfört med placebo var för totalt kolesterol 4,9 % och 5,7 % jämfört med 3,5 %; för HDL-kolesterol 3,3 % och 3,6 % jämfört med 0,4 %; för LDL-kolesterol 9,5 % och 10,0 % jämfört med 7,5 %; för triglycerider 9,2 % och 9,9 % jämfört med 10,5 %.

^c Genomsnittlig förändring av hematokrit från baslinjen var 3,4 % och 3,6 % för empagliflozin 10 mg respektive 25 mg, jämfört med 0,1 % för placebo. I EMPA-REG OUTCOME-studien återgick hematokritnivåerna till baslinjevärdena efter en uppföljningsperiod på 30 dagar efter avslutad behandling.

* se Varningar och försiktighet

Beskrivning av valda biverkningar

Hypoglykemi

Hypoglykemifrekvensen berodde på bakgrundsbehandlingen i respektive studie och var likartad för empagliflozin och placebo som monoterapi, som tillägg till metformin, som tillägg till pioglitazon med eller utan metformin, som tillägg till linagliptin och metformin, som komplement till standardbehandling samt för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter, jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter. En ökad frekvens noterades när det gavs som tillägg till metformin och en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som tillägg till basinsulin med eller utan metformin och med eller utan en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde anpassas; empagliflozin 10 mg och 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % under 78-veckorsstudien), och som tillägg till MDI-insulin (flera dagliga injektioner; Multiple Daily Injections) med eller utan metformin (empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % under den initiala 18-veckorsbehandlingen när insulin inte kunde justeras; empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % under 52-veckorsstudien).

Allvarlig hypoglykemi (händelser som kräver behandling)

Ingen ökning av allvarlig hypoglykemi sågs med empagliflozin jämfört med placebo som monoterapi, som tillägg till metformin, som tillägg till metformin och en sulfonureid, som tillägg till pioglitazon med eller utan metformin, som tillägg till linagliptin och metformin, som komplement till standardbehandling samt för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter. En ökad frekvens noterades när det gavs som tillägg till basinsulin med eller utan metformin och med eller utan en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % under de första 18 veckorna av behandling, när insulin inte kunde anpassas; empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % under 78-veckorsstudien) och som tillägg till MDI-insulin med eller utan metformin (empagliflozin 10 mg: 0,5 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % under den initiala 18-veckorsbehandlingen när insulin inte kunde justeras;; empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % under 52-veckorsstudien).

Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner rapporterades oftare hos patienter som behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %) jämfört med placebo (1,0 %). Dessa infektioner rapporterades oftare hos kvinnor som behandlades med empagliflozin jämfört med placebo, och skillnaden i frekvens var mindre markant hos män. Infektioner i könsdelarna var av lindrig eller måttlig grad.

Ökad urinering

Ökad urinering (inbegripet de fördefinierade termerna pollakiuri, polyuri och nokturi) observerades vid högre frekvenser hos patienter som behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) jämfört med placebo (1,4 %). Ökad urinering var i de flesta fall av lindrig eller måttlig grad. Frekvensen av rapporterad nokturi var likartad för placebo och empagliflozin (<1 %).

Urinvägsinfektioner

Den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkning var likartad hos patienter som behandlats med empagliflozin 25 mg och placebo (7,0 % och 7,2 %) och högre för patienter som behandlades med empagliflozin 10 mg (8,8 %). På liknande sätt som för placebo, rapporterades urinvägsinfektioner oftare för empagliflozin hos patienter med en historia av kroniska eller återkommande urinvägsinfektioner. Urinvägsinfektioners svårighetsgrad (mild, måttlig, svår) var likartad hos patienter som behandlades med empagliflozin och placebo. Dessa infektioner rapporterades oftare hos kvinnor som behandlades med empagliflozin jämfört med placebo; ingen skillnad noterades bland män.

Volymförlust

Den totala frekvensen av volymförlust (inklusive de fördefinierade termerna sänkt (ambulatoriskt) blodtryck, sänkt systoliskt blodtryck, uttorkning, hypotoni, hypovolemi, ortostatisk hypotoni och synkope) var likartade hos patienter som behandlades med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) och placebo (0,3 %). Frekvensen av volymförlust-händelser ökade hos patienter som var 75 år eller äldre vilka behandlades med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,3 %) jämfört med placebo (2,1 %).

Ökat blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet

Den totala frekvensen av patienter med ökat blodkreatinin och minskad glomerulär filtrationshastighet var likvärdig för empagliflozin och placebo (ökat blodkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; minskad glomerulär filtrationshastighet: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Initiala kreatininökningar och initiala minskningar i estimerad glomerulär filtrationshastighet hos patienter som behandlas med empagliflozin var generellt sett övergående under kontinuerlig behandling eller reversibla efter utsättning av läkemedelsbehandling.

Genomgående i EMPA-REG OUTCOME-studien hade patienter behandlade med empagliflozin ett initialt fall i eGFR (medelvärde 3 ml/min/1,73 m²). Därefter bevarades eGFR-nivån under fortsatt behandling. Medelvärdet för eGFR återgick till baslinjenivån när behandlingen sattes ut vilket antyder att akuta hemodynamiska förändringar kan spela en roll för dessa njurfunktionsförändringar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

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

Behandling

Om en överdos inträffar ska lämplig behandling utifrån patientens kliniska status sättas in. Avlägsnande av empagliflozin genom hemodialys har inte studerats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Empagliflozin är en reversibel, mycket potent (IC₅₀ på 1,3 nmol) och selektiv kompetitiv hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2). Empagliflozin inhiberar inte andra glukotransportörer viktiga för glukotransport i perifera vävnader och är 5000 gånger mer selektivt för SGLT2 kontra SGLT1, den huvudsakliga transportören ansvarig för glukosupptaget i tarmen. SGLT2 uttrycks kraftigt i njuren medan uttryck i andra vävnader är frånvarande eller mycket låg. I egenskap av den dominerande transportören ansvarar den för återupptag av glukos från det glomerulära filtratet tillbaka in i cirkulationen. Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi filtreras och reabsorberas en större mängd glukos.

Empagliflozin förbättrar den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 genom att minska det renala glukosåterupptaget. Mängden glukos som avlägsnas via njuren genom denna glukuretiska mekanism är beroende av blodglukoskoncentration och GFR. Hämmning av SGLT2 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och hyperglykemi leder till att överskott av glukos utsöndras i urinen. Initiering av empagliflozin ökar dessutom utsöndringen av natrium vilket leder till osmotisk diures och minskad intravaskulär volym.

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

Empagliflozin förbättrar både fastande och postprandiella plasmaglukosnivåer. Empagliflozins verkningsmekanism är oberoende av betacellfunktionen och insulinsekretionen och detta bidrar till en låg risk för hypoglykemi. Förbättring av surrogatmarkörer för betacellfunktion, inklusive Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) noterades. Dessutom utlöser uringlukosutsöndring kaloriförlust, åtföljt av förlust av kroppsfett och sänkt kroppsvikt. Den glukosuri som observeras med empagliflozin, åtföljs av diures vilket kan bidra till varaktig och måttlig sänkning av blodtrycket. Den glukosuri, natriures och osmotiska diures som observerades med empagliflozin kan bidra till förbättringen av kardiovaskulära utfall.

Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättrad glykemisk kontroll och reducerad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är viktiga delar i behandlingen av typ 2-diabetes.

Glykemisk effekt och kardiovaskulära utfall har utvärderats i totalt 14 663 patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlades i 12 dubbelblinda, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska studier, varav 9 295 erhöll empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 patienter; empagliflozin 25 mg: 5 130 patienter). Fem studier hade behandlingstider på 24 veckor, förlängningar av dessa och andra studier hade patienter som exponerades för empagliflozin i upp till 102 veckor.

Behandling med empagliflozin som monoterapi och i kombination med metformin, pioglitazon, en sulfonureid, DPP-4-hämmare, och insulin leder till kliniskt relevanta förbättringar av HbA1c, fasteplasmaglukos (FPG), kroppsvikt och systoliskt och diastoliskt blodtryck. Administrering av empagliflozin 25 mg resulterade i en högre andel patienter som uppnådde HbA1c målsättning på mindre än 7 % och färre patienter som behöver tilläggsbehandling jämfört med empagliflozin 10 mg och placebo. Högre HbA1c-värde vid baslinjen var associerat med en större sänkning av HbA1c. Empagliflozin som komplement till standardbehandling reducerade dessutom kardiovaskulär mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Monoterapi

Effekt och säkerhet för empagliflozin som monoterapi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad studie på 24 veckor bland tidigare obehandlade patienter. Behandling med empagliflozin resulterade i en statistiskt signifikant ($p < 0,0001$) minskning av HbA1c jämfört med placebo (tabell 2) och en kliniskt relevant minskning av FPG.

I en fördefinierad analys av patienter ($N=201$) med ett utgångsvärde för HbA1c $\geq 8,5$ %, resulterade behandling i en minskning av HbA1c från utgångsvärdet med -1,44 % för empagliflozin 10 mg, -1,43 % för empagliflozin 25 mg, -1,04 % för sitagliptin och en ökning med 0,01% för placebo. I den dubbelblinda placebokontrollerade förlängningen av denna studie, bibehölls sänkningar av HbA1c, kroppsvikt och blodtryck fram till vecka 76.

Tabell 2: Effektergebnat i en 24-veckors placebokontrollerad studie av empagliflozin som monoterapi^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)	7,91	7,87	7,86	7,85

	Placebo	Jardiance	Sitagliptin
Baslinje (medelvärde)			
Förändring från baslinjen ¹	0,08	-0,66	-0,78
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5% KI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)
N	208	204	200
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7% med HbA1c vid baslinje $\geq 7\%$²			
N	228	224	223
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	78,23	78,35	77,80
Förändring från baslinjen ¹	-0,33	-2,26	-2,48
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5% KI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)
N	228	224	224
Systoliskt blodtryck (mmHg)⁴			
Baslinje (medelvärde)	130,4	133,0	129,9
Förändring från baslinjen ¹	-0,3	-2,9	-3,7
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5% KI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella bekräftande testförfarandet

³ 95% KI

⁴ LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna

*p-värde <0,0001

Kombinationsbehandling

Empagliflozin som tillägg till metformin, sulfonureider, pioglitazon

Empagliflozin som tillägg till metformin eller metformin och en sulfonureid, eller pioglitazon med eller utan metformin resulterade i statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) sänkningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 3). Dessutom resulterade det i en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo.

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

Tabell 3: Effektergebnat i 24-veckors placebokontrollerade studier^a

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

Tillägg till metforminterapi			
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7% med HbA1c vid baslinje $\geq 7\%^2$	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	76,23	77,08	77,5
Förändring från baslinjen ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Systoliskt blodtryck (mmHg)²			
Baslinje (medelvärde)	128,8	128,7	129,3
Förändring från baslinjen ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Tillägg till pioglitazon +/- metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Baslinje (medelvärde)	8,16	8,07	8,06
Förändring från baslinjen ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje $\geq 7\%^2$	7,7	24	30
N	165	165	168
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	78,1	77,97	78,93
Förändring från baslinjen ¹	0,34	-1,62	-1,47
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5% KI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Systoliskt blodtryck (mmHg)³			
Baslinje (medelvärde)	125,7	126,5	126
Förändring från baslinjen ¹	0,7	-3,1	-4,0

Tillägg till metforminterapi

Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)	-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)
--	------------------------	------------------------

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella bekräftande testförfarandet

³ LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna

*p-värde <0,0001

I kombination med metformin till tidigare obehandlade patienter

En 24 veckor lång faktoriell design-studie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten av empagliflozin till tidigare obehandlade patienter. Behandling med empagliflozin i kombination med metformin (5 mg och 500 mg; 5 mg och 1000 mg; 12,5 mg och 500 mg samt 12,5 mg och 1000 mg 2 gånger dagligen) gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c (Tabell 4) och medförde större minskningar i FPG (jämfört med de enskilda komponenterna) och kroppsvikt (jämfört med metformin).

Tabell 4: Effekter vid 24 veckor vid jämförelse mellan empagliflozin i kombination med metformin och de enskilda komponenterna^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ingen Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Ingen Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Baslinje (medelvärde)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Förändring från baslinjen ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Jämförelse med empa (95 % KI) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Jämförelse med met (95 % KI) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

^a Analyserna gjordes på den fullständiga analysuppsättningen (FAS) med hjälp av observerade fall (OC, Observed Cases)

^b Administrerad i två lika delade doser per dag när de gavs tillsammans med metformin

^c Administrerad i två lika delade doser per dag

* $p \leq 0,0062$ för HbA1c

Empagliflozin hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och linagliptin

Hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och linagliptin 5 mg resulterade behandling med både empagliflozin 10 mg och 25 mg i statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) minskningar av HbA1c och kroppsvikt jämfört med placebo (tabell 5). Dessutom resulterade det i kliniskt meningsfulla minskningar av FPG, systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 5: Effekter resultat av en 24 veckor lång placebokontrollerad studie hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och linagliptin 5 mg

Tillägg till metformin och linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Baslinje (medelvärde)	7,96	7,97	7,97
Förändring från baslinjen ¹	0,14	-0,65	-0,56
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Patienter (%) som uppnår HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Kroppsvikt (kg)³			
Baslinje (medelvärde)	82,3	88,4	84,4
Förändring från baslinjen ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Baslinje (medelvärde)	130,1	130,4	131,0
Förändring från baslinjen ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Skillnad mot placebo (95 % KI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans; inte del av det sekventiella testförfarandet för sekundära effektmått

³ MMRM-modell av FAS (OC) inkluderade baslinje-HbA1c, baslinje-eGFR (MDRD), geografiskt område, besök, behandling och treatment-by-visit-interaktion. För vikten är baslinjevikten medtagen.

⁴ MMRM-modell inkluderade baslinje-SBP och baslinje-HbA1c som linjär(a) kovariat(er), och baslinje-eGFR, geografiskt område, behandling, besök, och treatment-by-visit-interaktion som fasta effekter.

⁵ Patienter som randomiserades till placebogrupperna fick placebo plus linagliptin 5 mg med metformin som bakgrundsbehandling

⁶ Patienter som randomiserades till grupperna empagliflozin 10 mg eller 25 mg, fick empagliflozin 10 mg eller 25 mg och linagliptin 5 mg med metformin som bakgrundsbehandling

* p-värde <0,0001

I en förspecifierad subgrupp av patienter med baslinje-HbA1c större än eller lika med 8,5 % var minskningen från baslinjen av HbA1c -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg vid 24 veckor (p <0,0001) jämfört med placebo.

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

I en studie som jämförde effekt och säkerhet för empagliflozin 25 mg jämfört med glimepirid (upp till 4 mg per dag) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin, resulterade behandling med empagliflozin dagligen i överlägsen reduktion av HbA1c (tabell 6), och en kliniskt betydelsefull minskning av FPG, jämfört med glimepirid. Empagliflozin dagligen resulterade i en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten, systoliskt och diastoliskt blodtryck samt en statistiskt signifikant lägre andel patienter med hypoglykemiska händelser jämfört med glimepirid (2,5 % för empagliflozin, 24,2 % för glimepirid, p <0,0001).

Tabell 6: Effekter resultat vecka 104 i en aktivt kontrollerad studie som jämförde empagliflozin med glimepirid som tillägg till metformin^a

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

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

^b Upp till 4 mg glimepirid

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² LOCF, värden efter antihypertensiv tilläggsbehandling uteslutna

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

**p-värde <0,0001

Tillägg till insulinbehandling

Empagliflozin som tillägg till multipelt dagligt insulin

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

Vid vecka 18 uppvisade empagliflozin statistiskt signifikant förbättring av HbA1c jämfört med placebo (tabell 7).

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

Tabell 7: Effekter vid 18 och 52 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till upprepade dagliga doser av insulin med eller utan metformin

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) vid vecka 18			
Baslinje (medelvärde)	8,33	8,39	8,29
Förändring från baslinjen ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) vid vecka 52²			
Baslinje (medelvärde)	8,25	8,40	8,37
Förändring från baslinjen ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinjen ≥ 7 % vecka 52			
N	115	118	117
Insulindos (IE/dag) vecka 52²			
Baslinje (medelvärde)	89,94	88,57	90,38
Förändring från baslinjen ¹	10,16	1,33	-1,06

	Placebo	Jardiance	
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-8,83 [#] (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Kroppsvikt (kg) vecka 52²			
Baslinje (medelvärde)	96,34	96,47	95,37
Förändring från baslinjen ¹	0,44	-1,95	-2,04
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Vecka 19-40: 'treat-to-target'-regim för dosjustering av insulin för att uppnå fördefinierade glukosmålnivåer (pre-prandiella <100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandiella <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

*p-värde <0,0001

**p-värde =0,0003

***p-värde =0,0005

p-värde =0,0040

Empagliflozin som tillägg till basinsulin

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

Vecka 18 uppvisade empagliflozin en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c (tabell 8).

Vecka 78 uppvisade empagliflozin en statistiskt signifikant minskning av HbA1c och reduktion av insulinbehov jämfört med placebo. Dessutom resulterade empagliflozin i en minskning av FPG, kroppsvikt och blodtryck.

Tabell 8: Effekter resultat vid 18 och 78 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till basinsulin, med eller utan metforminbehandling eller en sulfonureid^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) vid vecka 18			
Baslinje (medelvärde)	8,10	8,26	8,34
Förändring från baslinjen ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) vid vecka 78			
Baslinje (medelvärde)	8,09	8,27	8,29
Förändring från baslinjen ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
Basinsulindos (IE/dag) vid vecka 78			
Baslinje (medelvärde)	47,84	45,13	48,43
Förändring från baslinjen ¹	5,45	-1,21	-0,47
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

*p-värde <0,0001

**p-värde <0,025

Patienter med nedsatt njurfunktion, 52 veckors placebokontrollerade data

Effekt och säkerhet för empagliflozin som tillägg till antidiabetesbehandling utvärderades hos patienter med nedsatt njurfunktion i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 52 veckor. Behandling med empagliflozin ledde till en statistiskt signifikant reduktion av HbA1c (tabell 9) och kliniskt betydelsefull förbättring i FPG jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättringen i HbA1c, kroppsvikt och blodtryck bibehölls i 52 veckor.

Tabell 9: Resultat vecka 24 i en placebokontrollerad studie av empagliflozin hos typ 2-diabetespatienter^a med nedsatt njurfunktion

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 till <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥30 till <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Baslinje (medelvärde)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Förändring från baslinjen ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,05	-0,37
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42 (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Patienter (%) som uppnådde HbA1c <7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²					
N	95	98	97	187	187
Kroppsvikt (kg)²					

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
Baslinje (medelvärde)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Förändring från baslinjen ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
Systoliskt blodtryck (mmHg)²					
Baslinje (medelvärde)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Förändring från baslinjen ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Skillnad jämfört med placebo ¹ (95 % KI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS) med hjälp av Last Observation Carried Forward (LOCF) före glykemisk akutbehandling

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

² Inte utvärderat med avseende på statistisk signifikans på grund av det sekventiella bekräftande testförfarandet

* p<0,0001

Kardiovaskulära händelser

Den dubbelblinda, placebokontrollerade EMPA-REG OUTCOME-studien jämförde poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg med placebo som komplement till standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom. Totalt 7 020 patienter behandlades (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) och följdes i 3,1 år (median). Genomsnittsåldern var 63 år, genomsnittligt HbA1c var 8,1 %, och 71,5 % var män. Vid baslinjen behandlades 74 % av patienterna med metformin, 48 % med insulin och 43 % med en sulfonureid. Ungefär hälften av patienterna (52,2 %) hade eGFR på 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % på 45-60 ml/min/1,73 m² och 7,7 % på 30-45 ml/min/1,73 m². Vid vecka 12 observerades en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA1c jämfört med baslinjen på 0,11 % (0,02) i placebogruppen, 0,65 % (0,02) och 0,71 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin. Efter de första 12 veckorna var den glykemiska kontrollen optimerad oberoende av studiebehandling. Därför dämpades effekten vid vecka 94 med en justerad genomsnittlig (SE) förbättring av HbA1c på 0,08 % (0,02) i placebogruppen, 0,50 % (0,02) och 0,55 % (0,02) i grupperna som fick 10 mg och 25 mg empagliflozin.

Empagliflozin var överlägset bättre på att förebygga det primära sammansatta utfallsmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke, jämfört med placebo. Behandlingseffekten drevs av en signifikant minskning av kardiovaskulär död utan någon signifikant förändring av icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Minskningen av kardiovaskulär död var jämförbar för empagliflozin 10 mg och 25 mg (figur 1) och bekräftades av en förbättrad total överlevnad (tabell 10).

Effekten att förebygga kardiovaskulär mortalitet har inte entydligt kunnat fastställas hos patienter som använder empagliflozin samtidigt med DPP-4-hämmare eller hos svarta patienter, eftersom representationen av dessa grupper var begränsad i EMPA-REG OUTCOME-studien.

Tabell 10: Behandlingseffekt för det primära sammansatta utfallsmåttet, dess komponenter och mortalitet

a

	Placebo	Empagliflozin ^b
N	2 333	4 687
Tid till första händelsen av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskkvot kontra placebo (95,02 % KI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
p-värde för överlägsenhet		0,0382
Kardiovaskulär död N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-värde		<0,0001
Icke-fatal hjärtinfarkt N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-värde		0,2189
Icke-fatal stroke N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-värde		0,1638
Total mortalitet N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-värde		<0,0001
Icke-kardiovaskulär mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskkvot kontra placebo (95 % KI)		0,84 (0,60; 1,16)

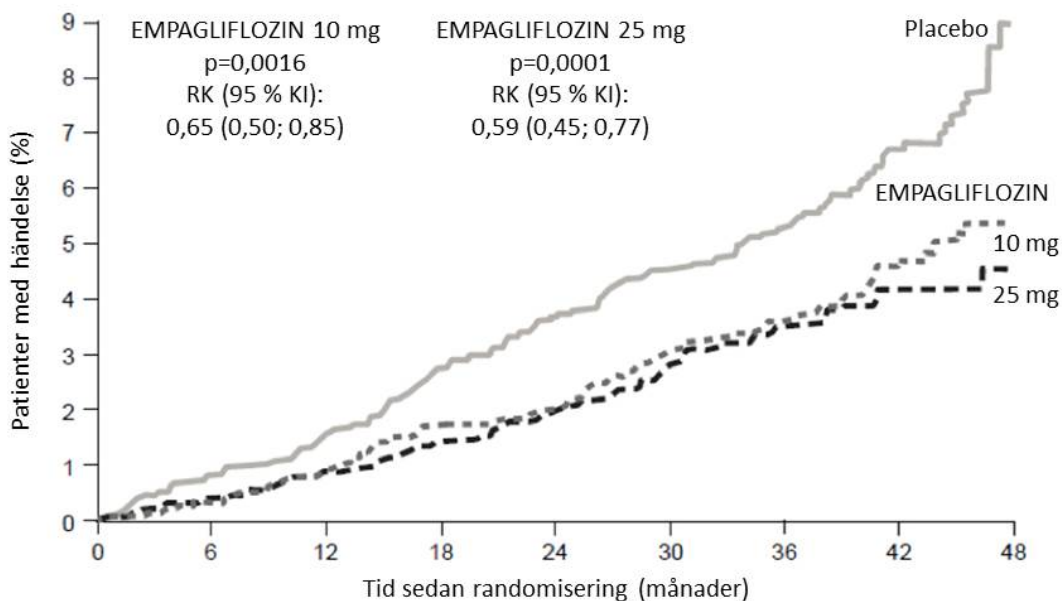
^a Behandlad grupp (TS - Treated set), dvs. patienter som fick minst en dos studieläkemedel

^b Poolade doser av empagliflozin 10 mg och 25 mg

* Eftersom data från studien inkluderades i en interimanalys tillämpades ett tvåsidigt konfidensintervall på 95,02 % vilket motsvarar ett p-värde på mindre än 0,0498 för signifikans.

Figur 1 Tid till händelse av kardiovaskulär död i EMPA-REG OUTCOME-studien

Individuella empagliflozindoser kontra placebo



Antal i riskzonen									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt

I EMPA-REG OUTCOME-studien minskade empagliflozin risken för sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt jämfört med placebo (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; riskkvot 0,65, 95 % KI 0,50, 0,85).

Nefropati

I EMPA-REG OUTCOME-studien var riskkvoten för tiden till första nefropatihändelse 0,61 (95 % KI 0,53, 0,70) för empagliflozin (12,7 %) jämfört med placebo (18,8 %).

Empagliflozin visade dessutom en högre (riskkvot 1,82, 95 % KI 1,40, 2,37) incidens av ihållande normo- eller mikroalbuminuri (49,7 %) hos patienter med makroalbuminuri vid baslinjen jämfört med placebo (28,8 %).

Fastblodsocker

I fyra placebokontrollerade studier, resulterade behandling med empagliflozin som monoterapi eller tilläggsbehandling till metformin, pioglitazon, eller metformin plus en sulfonureid i genomsnittliga förändringar i FPG från baslinjen på -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] för empagliflozin 10 mg och -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] för empagliflozin 25 mg jämfört med placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Denna effekt observerades efter 24 veckor och kvarstod i 76 veckor.

Postprandiellt glukos efter 2 timmar

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

Patienter med högt HbA1c vid baslinje >10 %

I en förspecificerad poolad analys av tre fas 3-studier, resulterade öppen behandling med empagliflozin 25 mg hos patienter med svår hyperglykemi (N = 184, genomsnittlig HbA1c vid baslinje 11,15 %) i en kliniskt relevant sänkning av HbA1c från baslinjen med 3,27 % i vecka 24; inga placebo- eller empagliflozin 10 mg-armar inkluderades i dessa studier.

Kroppsvikt

I en förspecificerad poolad analys av fyra placebokontrollerade studier, resulterade behandling med empagliflozin i kroppsviktsminskning (-0,24 kg för placebo, -2,04 kg för empagliflozin 10 mg och -2,26 kg för empagliflozin 25 mg) vid vecka 24 som upprätthölls upp till vecka 52 (-0,16 kg för placebo, -1,96 kg för empagliflozin 10 mg och -2,25 kg för empagliflozin 25 mg).

Blodtryck

Effekt och säkerhet av empagliflozin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 12 veckor hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och högt blodtryck som fick olika antidiabetika och upp till 2 antihypertensiva behandlingar. Behandling med empagliflozin en gång dagligen resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c, och 24 timmars genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck uppmätt genom ambulatorisk blodtrycksmätning (tabell 11). Behandling med empagliflozin gav sänkt sittande systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Tabell 11: Effektsresultat vecka 12 i en placebokontrollerad studie av empagliflozin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och okontrollerat blodtryck^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) vid vecka 12¹			
Baslinje (medelvärde)	7,90	7,87	7,92
Förändring från baslinjen ²	0,03	-0,59	-0,62
Skillnad jämfört med placebo ² (95 % KI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24 timmars systoliskt blodtryck vid vecka 12³			
Baslinje (medelvärde)	131,72	131,34	131,18
Förändring från baslinjen ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Skillnad jämfört med placebo ⁴ (95 % KI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24 timmars diastoliskt blodtryck vid vecka 12³			
Baslinje (medelvärde)	75,16	75,13	74,64
Förändring från baslinjen ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Skillnad jämfört med placebo ⁵ (95 % KI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Fullständig analysuppsättning (FAS)¹ LOCF, värden efter tilläggsbehandling med antidiabetika uteslutna

² Genomsnitt justerat för HbA1c vid baslinjen, eGFR vid baslinjen, geografisk region och antal blodtryckssänkande medel

³ LOCF, värden efter tilläggsbehandling med antidiabetika eller ändrad behandling med antihypertensiva uteslutna

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

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

*p-värde <0,0001

** p-värde <0,001

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Jardiance för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

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

Administrering av empagliflozin 25 mg efter intag av en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll resulterade i något lägre exponering; AUC minskade med cirka 16 % och C_{max} med cirka 37 % jämfört med fastande tillstånd. Den observerade effekten av föda på empagliflozinets farmakokinetik bedömdes inte vara kliniskt relevant och empagliflozin kan tas antingen med eller utan mat.

Distribution

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

Metabolism

Inga huvudmetaboliter av empagliflozin detekterades i humanplasma och de mest förekommande metaboliterna var tre glukuronidkonjugat (2-, 3- och 6-O-glukuronid). Den systemiska exponeringen för

varje metabolit var mindre än 10 % av totalt läkemedelsrelaterat material. *In vitro*-studier tyder på att den huvudsakliga metaboliseringsvägen för empagliflozin hos människa är genom glukuronidering av uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 och UGT1A9.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (eGFR <30-<90 ml/min/1,73 m²) och patienter med njursvikt/terminal njursjukdom, ökade AUC för empagliflozin med cirka 18 %, 20 %, 66 % respektive 48 % jämfört med personer med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var liknande hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och njursvikt/terminal njursvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var ungefär 20 % högre hos patienter med lätt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys visade att skenbar oral clearance för empagliflozin minskade med en minskning av eGFR, vilket leder till en ökad läkemedelsexponering.

Nedsatt leverfunktion

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

Kroppsmasseindex (BMI)

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade BMI ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för empagliflozin. I denna analys uppskattades AUC vara 5,82 %, 10,4 % och 17,3 % lägre hos patienter med BMI på 30, 35 och 45 kg/m², jämfört med personer med ett BMI på 25 kg/m².

Kön

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

Etnicitet

I den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattades AUC vara 13,5 % högre hos asiater med ett BMI på 25 kg/m² jämfört med icke-asiater med ett BMI på 25 kg/m².

Äldre

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

Pediatrisk population

I en pediatrisk fas 1-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för empagliflozin (5 mg, 10 mg och 25 mg) hos barn och ungdomar ≥ 10 till < 18 år med typ 2-diabetes mellitus. De farmakokinetiska och farmakodynamiska svar som observerades överensstämde med de som sågs hos vuxna försökspersoner.

Prekliniska uppgifter

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

I långsiktiga toxicitetsstudier på gnagare och hund observerades tecken på toxicitet vid exponeringar större än eller lika med 10 gånger den kliniska dosen empagliflozin. Det mesta av toxiciteten överensstämde med sekundär farmakologi relaterad till uringlukosförlust och elektrolytobalans, inkluderande minskad kroppsvikt och minskad mängd kroppsfett, ökad matkonsumtion, diarré, uttorkning, sänkt serumglukos och ökning av andra serumparametrar reflekterande ökad proteinmetabolism och glukoneogenes, urinförändringar såsom polyuri och glukosuri och mikroskopiska förändringar såsom mineralisering i njurarna och vissa mjuk- och kärlvävnader. Mikroskopiska bevis på effekterna av överdriven farmakologi i njure som observerats hos vissa arter inbegrep tubulär dilatation, och tubulär och bäckenmineralisering ungefär 4 gånger den kliniska AUC- exponeringen av empagliflozin associerad med dosen 25 mg.

Empagliflozin är inte genotoxiskt.

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

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Jardiance 10 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 10 mg empagliflozin.

Jardiance 25 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 25 mg empagliflozin.

Förteckning över hjälpämnen

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, det vill säga är näst intill "natriumfri".

Tablettkärna

Laktosmonohydrat:

- Varje tablett Jardiance 10 mg innehåller motsvarande 154,3 mg vattenfri laktos
- Varje tablett Jardiance 25 mg innehåller motsvarande 107,4 mg vattenfri laktos

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxietylcellulosa

Kroskarmellosnatrium

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Makrogol (400)

Gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Empagliflozin

Miljörisk: Användning av empagliflozin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Empagliflozin bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Empagliflozin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.0074 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 54,16 kg (data from 2017, provided by IQVIA).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC = 240 $\mu\text{g/L}$

The PNEC has been derived from the lowest NOEC (Danio rerio, 35d) of 2.4 mg/L. An assessment factor of 10 is used based on the availability of A NOEC for algal growth inhibition in combination with chronic toxicity studies for the other two trophic levels in accordance with ECHA Guidelines (I).

Ecotoxicological studies

Algae (Green algae, Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201, GLP) (II):

EC50 72h (growth rate) = ≥ 100 mg/L

NOEC 72h (growth rate) = ≥ 100 mg/L

EC50 72h (biomass) = ≥ 100 mg/L

NOEC 72h (biomass) = ≥ 100 mg/L

Crustacean (Water flea, Daphnia magna)

Chronic toxicity (OECD 211, GLP)(III):

NOEC 21d = ≥ 100 mg/L (no effects, highest dose tested)

Fish (Zebrafish, Danio rerio)

Chronic toxicity (OECD 210, GLP)(IV):

NOEC 35d (length, wet weight, dry weight) = 2.4 mg/L

LOEC 35d (length, wet weight, dry weight) = 11.6 mg/L

Other ecotoxicity data

Respiration inhibition of activated sludge (OECD 209, GLP)(V):

EC50 3h = ≥ 100 mg/L

NOEC 3h = ≥ 100 mg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 0.0074/240 = 3.1 \times 10^{-5}$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of Empagliflozin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradability:

In a 28d ready biodegradability study (OECD 301B, GLP) 0% biodegradation of Empagliflozin was observed (VI). Based on these data Empagliflozin is not readily biodegradable.

Inherent degradability:

No data on inherent biodegradability.

Simulation studies:

In an OECD 308 study (GLP)(VII, VIII), the following dissipation rates (DT_{50}) were determined in two aquatic freshwater systems, river and pond:

- Freshwater: 1.2 (river) and 1.1 (pond) days
- Sediment: 2.6 (river) and 1.9 (pond) days
- Total system: 1.3 (river) and 1.3 (pond) days

At the start of the study, 98.4% (river) and 100.2% (pond) of the applied radioactivity (AR) (pond) of the parent substance were measured in the water phases, decreasing to 1.2% (river) and 0% (pond) after 14 days of incubation. The amount of Empagliflozin in the sediment extracts increased with time to maximum values of 7.2% (river) and 8.0% AR (pond) on day 7 and decreased thereafter continuously to levels of 0.4% (river) and 0.2% AR (pond) on day 103.

After removing the water phase from the test system, the sediment was extracted at room temperature as follows:

- Acetonitrile (one to three times)
- Acetonitrile/0.1 M HCl (4:1;v:v) (one to two times, from day 14 onwards)

Extractions at room temperature were performed in a shaker at about 250 strokes per minute each for about 30 minutes as given in the Standard Operation Procedures. From day 7 onwards, the sediment was additionally extracted by Soxhlet extraction with acetonitrile for about 4 hours. The radioactivity in the individual extracts was quantified by LSC. The room temperature and Soxhlet extracts were then combined (if Soxhlet extract contained more than 2% of applied) and an aliquot was concentrated under reduced pressure at about 35 °C using a rotary evaporator. The concentrated extracts were re-dissolved in acetonitrile/water (1:4; v:v), and the samples were submitted to HPLC. Selected samples were additionally analyzed by TLC. After all the extractions, the residual sediments were dried, weighed, homogenized and their radiocarbon content was determined by LSC after combustion of aliquots of approximately

Non-extracted residues accounted for < 0.1% of the AR (river and pond) on time 0, peaked on day 57 at 50.5% (river) and 42.2% AR (pond) and decreased to levels of 47.2% (river) and 39.6% AR (pond) at day 103. More than 30 transformation products were detectable in the in total systems, whereof three (M1, M3 and M12) were significant, i.e. represented 10% of the AR or more. M1 constituted a maximum of 43.2% in river (day 7) and 40.1% in pond (day 1). M3 reached levels of 15.1% of AR in river and 15.2% in pond at day 7. M12 peaked at 3.8% in river (day 28) and 20.2% in pond (day 14). Some of the individual transformation products (M1 in river, M1 and M3 in pond system) showed significant amounts (> 10% of AR) in the sediments. The sum of parent Empagliflozin and its transformation products in sediment (based on total extractable radioactivity) peaked with 28.3% (river) and 27.3% (pond) on day 7. A significant amount of total radioactivity (> 10% of AR) was measured in the sediment extracts of both systems until day 57. The DT_{50} of the transformation products in the total system were:

- M1: 6.2 (river) and 7.9 (pond) days
- M3: 51.7 (river) and 36.8 (pond) days
- M12: 37.5 (pond) days

None of the detected transformation products showed continuously increasing concentration during the study. The mineralization accounted for 37.7 (river) and 34.8% AR (pond), while formation of organic volatiles was insignificant (<0.1% AR, river and pond).

In conclusion, Empagliflozin rapidly dissipates from the water phase by rapid biodegradation to multiple transformation products. Empagliflozin and its transformation products showed a significant distribution to the sediment. Since Empagliflozin has a DT_{50} of ≤ 32 d and with < 15% remaining as parent compound at the end of the study in the two systems, Empagliflozin is considered to be degraded in the environment.

Abiotic degradation

Hydrolysis: No data on hydrolysis.

Photolysis: No data on photolysis.

Justification of chosen degradation phrase:

Empagliflozin was not readily biodegradable in a 28d ready biodegradability study (OECD 301B, GLP). However, in an OECD Guideline 308 simulation study, Empagliflozin rapidly dissipated from the water phase via degradation to multiple transformation products with very little remaining of the parent compound after 120 days ($\leq 0.4\%$). Based on these combined data, Empagliflozin is considered to be degraded in the environment.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

No data on bioconcentration in fish.

Partitioning coefficient:

The n-octanol/water partition coefficient was in an OECD Guideline 107 (GLP) study determined to 1.73 at pH 7.0 (IX).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Based on the data from the OECD Guideline 107 study with an n-octanol/water partition coefficient of 1.73 at pH 7.0, Empagliflozin is considered to have low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

After oral administration of Empagliflozin most of the radioactive dose was recovered in urine (54.4%) and feces (41.1%) (X). Unchanged Empagliflozin was the most abundant component in urine and feces, representing 43.5% and 82.9% of radioactivity, respectively. The most abundant metabolites in urine were two glucuronide conjugates (7.8-13.2% of dose) and in feces a tetrahydrofuran ring-opened carboxylic acid metabolite (1.9% of dose). Thus, the environmental risk assessment should be performed on the data of the parent compound.

PBT/vPvB assessment

Empagliflozin is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

References

- I. European Chemicals Agency (ECHA), 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose[concentration]-response for environment. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf
- II. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U12-2202-01, 2012
- III. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U12-2204-01, 2012

- IV. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U12-2596-01, 2012
- V. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U12-2203-01, 2012
- VI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U12-2205-01, 2011
- VII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U12-2206-01, 2012
- VIII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U13-1652-01, 2013
- IX. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U12-2201-01, 2011
- X. Chen LZ, Jungnik A, Mao Y, Philip E, Sharp D, Unseld A, Seman L, Woerle HJ, Macha S (2014).
Biotransformation and mass balance of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers.
Xenobiotica (ahead of print, doi: 10.3109/00498254.2014.999141).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg Rund, ljusgul, bikonvex, filmdragerad tablett med fasad kant, präglad med "S10" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra (tablett diameter: 9,1 mm)

30 tablett(er) blister, 451:75, (F)

90 tablett(er) blister, 1262:76, (F)

Filmdragerad tablett 25 mg Oval, ljusgul, bikonvex, filmdragerad tablett präglad med "S25" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra (tablettens längd: 11,1 mm, tablettens bredd: 5,6 mm)

30 tablett(er) blister, 523:32, (F)

90 tablett(er) blister, 1477:47, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 10 mg

Filmdragerad tablett 25 mg