

Synjardy

M R F

Boehringer Ingelheim

Filmdragerad tablett 12,5 mg/850 mg

(Rosavita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med "S12" och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och "850" på den andra sidan.)

Diabetesmedel, Perorala diabetesmedel, kombinationer

Aktiva substanser:

Empagliflozin

Metformin

ATC-kod:

A10BD20

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Synjardy filmdragerad tablett 12,5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg och 5 mg/850 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 04/2020

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

Indikationer

Synjardy är avsett för behandling av vuxna med diabetes mellitus typ 2 som tilläggsbehandling till kost och motion

- hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med den maximala tolererbara dosen av enbart metformin.
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och dessa andra läkemedel.
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av empagliflozin och metformin som separata tabletter.

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 de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis) (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Diabetisk prekoma.
- Svårt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30$ ml/min) (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).
- Akuta tillstånd som potentiellt kan påverka njurfunktionen, såsom: uttorkning, svår infektion, chock (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (särskilt akut sjukdom eller förvärring av kronisk sjukdom), såsom: inkompenserad hjärtsvikt, andningsinsufficiens, nyligen genomgången hjärtinfarkt, chock (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt Dosering och Interaktioner).

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

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

För patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin (antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes).

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

När Synjardy används i kombination med en sulfonureid och/eller insulin kan det krävas en lägre dos av sulfonureid och/eller insulin

för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar).

För patienter som byter från separata tabletter med empagliflozin och metformin

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

Missad dos

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Om ingen lämplig styrka av Synjardy finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

Tabell 1: Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
------------	-----------	---------------

60-89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Maximal dygnsdos är 25 mg.
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	<i>Empagliflozin ska inte sättas in.</i> Dosen bör justeras till eller bibehållas på en maximal dygnsdos på 10 mg.
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Empagliflozin rekommenderas inte.
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Empagliflozin rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion

Läkemedlet bör inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Äldre

På grund av verkningsmekanismen leder nedsatt njurfunktion till en minskad glykemisk effekt av empagliflozin. Eftersom metformin

utsöndras via njurarna och äldre patienter är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion, bör Synjardy användas med försiktighet till dessa patienter. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig som en hjälp att förebygga metforminassocierad laktacidosis, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). 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 av empagliflozin från behandling av patienter i åldern 85 år och äldre rekommenderas inte initiering av behandling i denna population (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

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

Administreringsätt

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

Varningar och försiktighet

Laktacidosis

Laktacidosis, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktacidosis.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ($< 7,35$), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat/pyruvatkvot.

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, stark törst, andningsbesvär, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnhet. 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 insulindoser 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.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt Dosering och Interaktioner.)

Njurfunktion

På grund av verkningsmekanismen leder nedsatt njurfunktion till en minskad glykemisk effekt av empagliflozin. GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se Dosering. Synjardy är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen (se avsnitt Kontraindikationer).

Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njursvikt. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan Synjardy användas med regelbunden övervakning av hjärt- och njurfunktion. För

patienter med akut och instabil hjärtsvikt är Synjardy kontraindicerat på grund av dess metformininnehåll (se avsnitt Kontraindikationer).

Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Risk för volymförlust

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

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

Äldre

Empagliflozins effekt på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus. Patienter i åldern

75 år och äldre kan löpa en ökad risk för volymförlust. Därför ska dessa patienters vätskeintag tas i särskild beaktning vid samtidig administrering av läkemedel som kan orsaka volymförlust (t.ex. diuretika, ACE-hämmare). Terapeutisk erfarenhet hos patienter i åldern 85 år och äldre är begränsad. Initiering av behandling till denna population rekommenderas inte (se avsnitt Dosering).

Urinvägsinfektioner

Efter marknadsintroduktion har fall av komplicerade urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit och urosepsis rapporterats hos patienter behandlade med empagliflozin (se avsnitt Biverkningar). Tillfällig utsättning av behandlingen 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 akutgrepp 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 Synjardy 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.

Lever-skada

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

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 studiepopulationens.

Förhöjd hematokrit

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

Urinprover

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

Interaktioner

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

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

Empagliflozin

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Empagliflozin kan bidra till den diuretiska effekten av tiazid- och loopdiuretika och öka risken för uttorkning och hypotoni (se avsnitt 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 avsnitt 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-enzymmer och OAT3, resulterade i 26 % ökning av maximala plasmakoncentrationer (C_{\max}) för empagliflozin och 53 % ökning av arean under koncentration-tidskurvan (AUC). Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

Effekten av UGT-induktion (t.ex. induktion av rifampicin eller fenytoin)

på empagliflozin har inte studerats. Samtidig behandling med kända UGT-enzyminducerare rekommenderas inte på grund av en potentiell risk för minskad effekt. Om en inducerare av dessa UGT-enzymmer måste användas samtidigt är det lämpligt att övervaka den glykemiska kontrollen för att bedöma empagliflozinsvaret.

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 isoformerna av CYP450 och UGT med empagliflozin och samtidigt administrerade substrat för dessa enzymer är därför osannolika.

Terapeutiska doser av empagliflozin hämmar inte P-gp. Baserat på *in vitro*-studier anses det osannolikt att empagliflozin orsakar interaktioner med 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.

Metformin

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin är ett substrat för både OCT1- och OCT2-transportören. Samtidig administrering av metformin med

- hämmare av OCT1 (t.ex. verapamil) kan minska effekten av metformin.
- inducerare av OCT1 (t.ex. rifampicin) kan öka den gastrointestinala absorptionen och effekten av metformin.
- hämmare av OCT2 (t.ex. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib,
- isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till en ökad plasmakoncentration av metformin.
- hämmare av både OCT1 och OCT2 (t.ex. krizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, när dessa läkemedel administreras samtidigt

med metformin eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/-inducerare kan förändra effekten av metformin (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet.)

Kombination som kräver försiktighet

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

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

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, kan öka risken för hypoglykemi. För att minska risken för hypoglykemi kan dosen av insulin eller en insulinsekretagog behöva sänkas när de

används i kombination med metformin (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Graviditet

Kategori B:3.

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

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

Amning

Grupp IVb.

Metformin utsöndras i bröstmjolk. Inga effekter har visats på nyfödda/spädbarn som ammas av behandlade kvinnor. Det finns inga data för människor om utsöndring av empagliflozin i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att empagliflozin och

metformin utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Läkemedlet ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska prövningarna var hypoglykemi vid kombination med insulin och/eller sulfonureid och gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet).

Inga ytterligare biverkningar identifierades i de kliniska prövningarna med empagliflozin som tillägg till metformin jämfört med biverkningarna för de enskilda komponenterna.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade efter absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1$

000) eller mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar i tabellform (MedDRA) från placebokontrollerade studier och från erfarenheter efter marknadsintroduktion

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitella infektioner ^{1, 2} Urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit och urosepsis) ^{1, 2}				Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) ^a
	Hypoglykemi (vid	Törst ²		Diabetes -	Laktacidosis ³	

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Metabolism och nutrition</i>	användning tillsammans med sulfonureid eller insulin) ¹			ketoacidosis	Vitamin B12-brist ^{3, 4}	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Smakstörningar ³				
<i>Blodkärl</i>			Volymförlust ^{1, 2}			
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinala symtom ^{3, 5}					
<i>Lever och gallvägar</i>					Onormala leverfunktionsprov ³ Hepatit ³	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Pruritus (generaliserad) ^{2,3}	Urtikaria		Erytem ³	Angioödem

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Hudutslag				
Njurar och urinvägar		Ökad urinering ^{1, 2}	Dysuri ²			
Undersökningar		Förhöjda serumlipider ^{2,b}	Ökat blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet ¹ Förhöjd hematokrit ^{2,c}			

¹ Se under avsnitten nedan för mer information

² Identifierade biverkningar vid monoterapi med empagliflozin

³ Identifierade biverkningar vid monoterapi med metformin

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

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

^a Se avsnitt Varningar och försiktighet

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

^c Genomsnittliga procentuella ökningarna från baslinjen för empagliflozin 10 mg respektive 25 mg jämfört med placebo var för totalt kolesterol 5,0 % och 5,2 % jämfört med 3,7 %; för HDL-kolesterol 4,6 % och 2,7 % jämfört med -0,5 %; för LDL-kolesterol 9,1 % och 8,7 % jämfört med 7,8 %; för triglycerider 5,4 % och 10,8 % jämfört med 12,1 %.

Beskrivning av valda biverkningar

Hypoglykemi

Hypoglykemifrekvensen berodde på bakgrundsbehandlingen i respektive studie och var likartad för empagliflozin och placebo som tillägg till metformin, som tillägg till linagliptin och metformin, för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter, och som komplement till standardbehandling. En ökad frekvens noterades när empagliflozin gavs som tillägg till metformin och en sulfonureid (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 % och

placebo: 8,4 %), eller som tillägg till metformin och insulin (empagliflozin 10 mg: 31,3 %, empagliflozin 25 mg: 36,2 % och placebo: 34,7 %).

Allvarlig hypoglykemi (händelser som kräver behandling)

Den totala frekvensen av patienter med svåra hypoglykemiska händelser var låg (< 1 %) och likartad med empagliflozin och placebo som tillägg till metformin, samt för kombinationen av empagliflozin med metformin till tidigare obehandlade patienter jämfört med dem som behandlats med empagliflozin och metformin som enskilda komponenter, och som komplement till standardbehandling. Svåra hypoglykemiska händelser förekom hos 0,5 %, 0 % respektive 0,5 % av patienterna som behandlades med empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg respektive placebo när detta gavs som tillägg till metformin och insulin. Ingen patient hade någon svår hypoglykemisk händelse vid behandling med kombinationen av metformin och en sulfonureid och som tillägg till linagliptin och metformin.

Urinvägsinfektioner

Den totala frekvensen av urinvägsinfektioner som rapporterades som biverkningar var högre hos metforminbehandlade patienter som fick empagliflozin 10 mg (8,8 %) jämfört med empagliflozin 25 mg (6,6 %) eller placebo (7,8 %). På liknande sätt som för placebo, rapporterades urinvägsinfektioner oftare för empagliflozin hos patienter med kroniska eller återkommande urinvägsinfektioner i anamnesen. Urinvägsinfektionernas svårighetsgrad (d.v.s. lindrig/måttlig/svår) var likartad jämfört med placebo.

Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för empagliflozin 10 mg jämfört med placebo hos kvinnliga patienter, men detta gällde inte för empagliflozin 25 mg. Frekvenserna av urinvägsinfektioner var

låga för manliga patienter och var jämnt fördelade över behandlingsgrupperna.

Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanit och andra genitala infektioner

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

Ökad urinering

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

Volymförlust

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

empagliflozin på uringlukosutsöndring är förknippad med osmotisk diures, som kan påverka vätskestatus för patienter i åldern 75 år och äldre. Hos patienter ≥ 75 år har volymförlust rapporterats hos en enda patient som behandlades med empagliflozin 25 mg som tillägg till metforminbehandling.

Ökat blodkreatinin/minskad glomerulär filtrationshastighet

Den totala frekvensen av patienter med ökat blodkreatinin och minskad glomerulär filtrationshastighet var likvärdig för empagliflozin och placebo som tillägg till metformin (ökat blodkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,5 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %; minskad glomerulär filtrationshastighet: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

Initiala kreatininökningar och initiala minskningar i estimerad glomerulär filtrationshastighet hos patienter som behandlas med empagliflozin som tillägg till metforminbehandling 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

Empagliflozin

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

Metformin

Hypoglykemi har inte observerats vid metformindoser på upp till 85 g, även om laktacidosis uppträdde under dessa förhållanden. Hög överdos av metformin eller samtidigt riskfaktorer kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är ett medicinskt akuttillstånd och måste behandlas på sjukhus (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Behandling

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Empagliflozin

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

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

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

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

Metformin

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

Metformin kan verka genom 3 mekanismer:

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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 för totalt 10 366 patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlades i 9 dubbelblinda, placebokontrollerade eller aktivt kontrollerade kliniska studier som pågick i minst 24 veckor, varav 2

950 patienter erhöll empagliflozin 10 mg och 3 701 erhöll empagliflozin 25 mg som tillägg till metforminbehandling. Av dessa behandlades 266 eller 264 patienter med empagliflozin 10 mg respektive 25 mg som tillägg till metformin plus insulin.

Behandling med empagliflozin i kombination med metformin med eller utan andra diabetesläkemedel (pioglitazon, sulfonureid, DPP-4-hämmare och insulin) ledde till kliniskt relevanta förbättringar av HbA1c, fasteplasmaglukos (FPG), kroppsvikt och systoliskt och diastoliskt blodtryck. Administrering av empagliflozin 25 mg resulterade i en högre andel patienter som uppnådde ett mål-HbA1c på mindre än 7 % och färre patienter som behöver tilläggsbehandling jämfört med empagliflozin 10 mg och placebo. Hos patienter i åldern 75 år och äldre observerades numeriskt lägre minskningar av HbA1c med empagliflozinbehandling. Högre HbA1c-värde vid baslinjen var associerat med en större sänkning av HbA1c. Empagliflozin som komplement till standardbehandling reducerade dessutom kardiovaskulär mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Empagliflozin som tillägg till metformin, sulfonureider, pioglitazon

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

Tillägg till metforminterapi^a			
	placebo	empagliflozin	
		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 (9 7,5 % 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
		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)

Tillägg till metforminterapi^a			
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)			
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^a			
	placebo	empagliflozin	
		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
Patienter (%) som uppnådde	9,3	26,3	32,2

Tillägg till metforminterapi^a			
HbA1c < 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %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 (9 7,5 % 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 (9 5 % KI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Tillägg till behandling med pioglitazon + metformin^b			
	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
	8,15	8,07	8,10

Tillägg till metforminterapi^a			
Baslinje (medelvärde)			
Förändring från baslinjen ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Skillnad jämfört med placebo ¹ (9 7,5 % KI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Patienter (%) som uppnådde HbA1c < 7 % med HbA1c vid baslinje ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Kroppsvikt (kg)			
Baslinje (medelvärde)	79,45	79,44	80,98
Förändring från baslinjen ¹	0,40	-1,74	-1,59
Skillnad jämfört med placebo ¹ (9 7,5 % KI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
Systoliskt blodtryck (mmHg)^{2, 3}			
Baslinje (medelvärde)	125,5	126,3	126,3
	0,8	-3,5	-3,3

Tillägg till metforminterapi ^a			
Förändring från baslinjen ¹			
Skillnad jämfört med placebo ¹ (9 5 % KI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

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

^b Subgruppsanalys för patienter som står på en ytterligare bakgrund av metformin (FAS, LOCF)

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

** p-värde < 0,01

Empagliflozin 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: Effektergebnis bei 24 Wochen bei Vergleich zwischen empagliflozin in Kombination mit metformin und den einzelnen Komponenten^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	-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 (95 % KI) ¹								
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

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
Kropssvikt (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
		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

Skillnad mot placebo (95 % KI)			
--------------------------------	--	--	--

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 förspecificerad 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

	empagliflozin 25 mg	glimepirid ^b
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)³		
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 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 för icke-underlägsenhet (non-inferiority) och p-värde= 0,0153 för överlägsenhet

**p-värde < 0,0001

Tillägg till insulinbehandling

Empagliflozin som tillägg till flerdosinsulin

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

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

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

Tabell 7: Effekter resultat vid 18 och 52 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till upprepade dagliga doser av insulin med samtidig metforminbehandling

	placebo	empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) vid vecka 18^a			
Baslinje (medelvärde)	8,29	8,42	8,29
Förändring från baslinjen ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)

N	86	84	87
HbA1c (%) vid vecka 52^b			
Baslinje (medelvärde)	8,26	8,43	8,38
Förändring från baslinjen ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Patienter (%) som uppnådde HbA1c < 7 % med HbA1c vid baslinjen ≥ 7 % vid vecka 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insulindos (IE/dag) vid vecka 52^{b, 3}			
Baslinje (medelvärde)	91,01	91,77	90,22
Förändring från baslinjen ¹	12,84	0,22	-2,25
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Kroppsvikt (kg)			

vid vecka 52 ^b			
Baslinje (medelvärde)	97,78	98,86	94,93
Förändring från baslinjen ¹	0,42	-2,47	-1,94
Skillnad jämfört med placebo ¹ (9 7,5 % KI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Subgruppsanalys för patienter som står på en ytterligare bakgrund av metformin (FAS, LOCF)

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

¹ Medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

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

³ 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 $\leq 0,0005$

** p-värde < 0,005

Empagliflozin som tillägg till basinsulin

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

Vecka 18 uppvisade empagliflozin en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c. En större andel av patienterna som behandlades med empagliflozin och med ett HbA1c vid baslinje $\geq 7,0$ % uppnådde ett mål-HbA1c på < 7 % jämfört med placebo (tabell 8).

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

Tabell 8: Effekter resultat vid 18 och 78 veckor i en placebokontrollerad studie av empagliflozin som tillägg till basinsulin med metformin^a

	placebo	empagliflozin 10 mg	empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) vid vecka 18			
Baslinje (medelvärde)	8,02	8,21	8,35
Förändring från baslinjen ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Skillnad jämfört med placebo ¹ (9 7,5 % KI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) vid vecka 78			
Baslinje (medelvärde)	8,03	8,24	8,29
	-0,08	-0,42	-0,71

Förändring från baslinjen ¹			
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Basinsulindos (IE/dag) vid vecka 78			
Baslinje (medelvärde)	49,61	47,25	49,37
Förändring från baslinjen ¹	4,14	-2,07	-0,28
Skillnad jämfört med placebo ¹ (97,5 % KI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

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

¹ medelvärde justerat för värdet vid baslinjen

*p-värde < 0,0001

**p-värde ≤ 0,025

Empagliflozin och linagliptin som tilläggssterapi till metformin

I en dubbelblind studie på patienter med otillräcklig glykemisk kontroll gav 24 veckors behandling med båda doserna av empagliflozin plus linagliptin som tillägg till metforminbehandling statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) minskningar av HbA1c (en

förändring från baslinje på -1,08 % för empagliflozin 10 mg plus linagliptin 5 mg, -1,19 % för empagliflozin 25 mg plus linagliptin 5 mg, -0,70 % för linagliptin 5 mg). Jämfört med linagliptin 5 mg gav båda doserna av empagliflozin plus linagliptin 5 mg statistiskt signifikanta minskningar av FPG och blodtryck. Båda doserna gav likartade statistiskt signifikanta minskningar av kroppsvikten, uttryckt i kg och som procentuell förändring. En större andel av patienterna som hade ett HbA1c vid baslinje $\geq 7,0$ % och som behandlades med empagliflozin plus linagliptin uppnådde ett mål-HbA1c på < 7 % jämfört med linagliptin 5 mg. Kliniskt betydelsefulla minskningar av HbA1c kvarstod i 52 veckor.

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

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

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 9).

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 9: 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)
Risikkvot 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)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-värde		<0,0001
Icke-fatal hjärtinfarkt N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,87 (0,70; 1,09)

p-värde		0,2189
Icke-fatal stroke N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-värde		0,1638
Total mortalitet N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-värde		<0,0001
Icke-kardiovaskulär mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Risikkvot kontra placebo (95 % KI)		0,84 (0,60; 1,16)

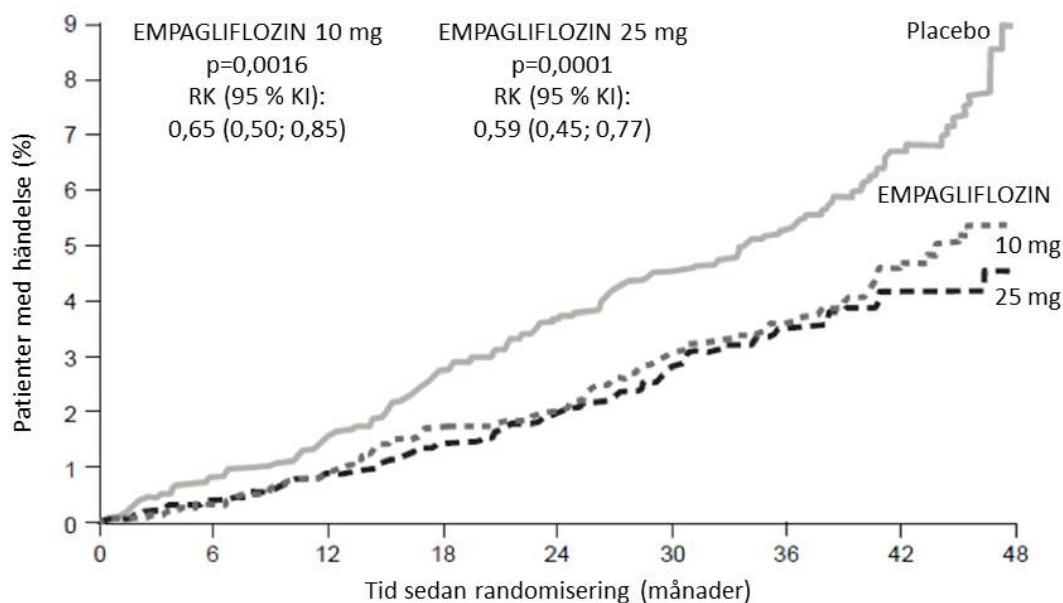
^a Behandlad grupp (TS - Treated set), dvs. patienter som fick minst en dos studieläkemedel

^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 %).

Postprandiell glukos efter 2 timmar

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

Patienter med HbA1c vid baslinje \geq 9 %

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

Kroppsvikt

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

Blodtryck

Effekt och säkerhet av empagliflozin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 12 veckor hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och högt blodtryck som fick olika

antidiabetika och upp till 2 antihypertensiva behandlingar. Behandling med empagliflozin en gång dagligen resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av HbA1c, och 24 timmars genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck uppmätt genom ambulatorisk blodtrycksmätning (tabell 10). Behandling med empagliflozin gav sänkt sittande systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Tabell 10: Effekter resultat vecka 12 i en placebokontrollerad studie av empagliflozin hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och okontrollerat blodtryck^a

	placebo	empagliflozin	
		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 ¹ (95 % KI) ²		-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
		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)

Skillnad jämfört med placebo ⁴ (95 % KI)			
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 (68 % av alla patienter stod på en metforminbakgrund) i en sänkning av systoliskt blodtryck (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) jämfört med placebo (-0,5 mmHg) och diastoliskt blodtryck (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) jämfört med placebo (-0,5 mmHg) vid vecka 24, som kvarstod fram till vecka 52.

Metformin

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

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

och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonureid och insulin i monoterapi (18,9 händelser/1 000 patientår) ($p=0,021$)

- en signifikant minskning av den absoluta risken för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart kost (18 händelser/1 000 patientår), ($p=0,01$).

Pediatrik population

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

Farmakokinetik

Synjardy

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

Administrering av empagliflozin/metformin 12,5 mg/1 000 mg vid samtidigt födointag ledde till en minskning av AUC med 9 % och en minskning av C_{\max} med 28 % för empagliflozin, jämfört med fasta.

För metformin minskade AUC med 12 % och C_{\max} med 26 %

jämfört med fasta. Den observerade effekten av föda på empagliflozin och metformin bedöms inte vara kliniskt relevant.

Eftersom det rekommenderas att metformin ges tillsammans med måltider, bör dock även Synjardy ges tillsammans med mat.

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

Empagliflozin

Absorption

Farmakokinetiken för empagliflozin har undersökts noga hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Efter oral administrering absorberades empagliflozin snabbt med maximala plasmakoncentrationer vid ett t_{\max} -medianvärde på 1,5 timmar efter dosering. Därefter sjönk plasmakoncentrationerna bifasiskt, med en snabb distributionsfas och en relativt långsam terminal fas. Genomsnittlig AUC och C_{\max} i plasma vid steady state var 1 870 nmol.h/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 farmakokinetik för empagliflozin mellan friska frivilliga och patienter med typ 2-diabetes.

Farmakokinetiken för 5 mg empagliflozin två gånger dagligen och 10 mg empagliflozin en gång dagligen jämfördes hos friska försökspersoner. Den totala exponeringen (AUC_{ss}) för empagliflozin under en 24-timmarsperiod med empagliflozin 5 mg två gånger dagligen liknade den för empagliflozin 10 mg givet en gång dagligen. Som väntat gav empagliflozin 5 mg två gånger dagligen

lägre C_{\max} och högre dalkoncentrationer av empagliflozin i plasma (C_{\min}) jämfört med 10 mg empagliflozin en gång dagligen.

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 - < 90 ml/min) och patienter med njursvikt/terminal njursjukdom (ESRD), ökade AUC för empagliflozin med cirka 18 %, 20 %, 66 % respektive 48 % jämfört med personer med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var liknande hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och njursvikt/terminal njursvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Maximala plasmanivåer av empagliflozin var ungefär 20 % högre hos patienter med lätt och gravt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. En

populationsfarmakokinetisk analys visade att skenbar oral clearance för empagliflozin minskade med en minskning av kreatininclearance, vilket leder till en ökad läkemedelsexponering.

Nedsatt leverfunktion

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

Kroppsmasseindex (BMI)

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

Ras

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.

Åldre

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

Pediatriisk population

I en pediatriisk 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.

Metformin

Absorption

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

Föda minskar absorptionsgraden av metformin och fördröjer absorptionen något. Efter administrering av en dos på 850 mg metforminhydroklorid sågs 40 % lägre maximal

plasmakoncentration, en 25-procentig minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa sänkningar är ej känd.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Särskilda populationer

Pediatrik population

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

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

Prekliniska uppgifter

Empagliflozin och metformin

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

En studie av embryofetal utveckling på dräktiga råttor indikerade inte någon teratogen effekt som tillskrevs den samtidiga administreringen av empagliflozin och metformin vid exponeringar på cirka 14 gånger den kliniska AUC-exponering av empagliflozin

som är associerad med den högsta dosen, och fyra gånger den kliniska AUC-exponering av metformin som är associerad med dosen på 2 000 mg.

Empagliflozin

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

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

Mikroskopiska bevis på effekterna av överdriven farmakologi i njure som observerats hos vissa arter 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

gångar maximal klinisk AUC-exponering för empagliflozin. I hanråttor observerades behandlingsrelaterade godartade kärlproliferativa lesioner (hemangiom) av den mesenteriska lymfkörteln vid den högsta dosen, men inte vid 300 mg/kg/dag, vilket motsvarar cirka 26 gånger maximal klinisk exponering för empagliflozin. Interstitiella celltumörer i testiklarna observerades med högre incidens hos råttor vid 300 mg/kg/dag och högre, men inte vid 100 mg/kg/dag vilket motsvarar cirka 18 gånger den maximala kliniska exponeringen av empagliflozin. Båda tumörtyperna är vanliga hos råttor och det är osannolikt att de skulle vara relevanta för människa.

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

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

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

I en studie av juvenil toxicitet hos råttor, då empagliflozin administrerades från dag 21 postnatale till dag 90 postnatale, 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.

Metformin

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Synjardy 5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg empagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

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

Förteckning över hjälpämnen

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

Tablettkärna

Majsstärkelse

Kopovidon (nominellt K-värde 28)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk

Gul järnoxid (E172)

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

Tablettkärna

Majsstärkelse

Kopovidon (nominellt K-värde 28)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

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:

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

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)

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

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) = $\geq 100 \text{ mg/L}$

NOEC 72h (growth rate) = $\geq 100 \text{ mg/L}$

EC50 72h (biomass) = $\geq 100 \text{ mg/L}$

NOEC 72h (biomass) = $\geq 100 \text{ mg/L}$

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)

PEC/PNEC = $0.0074/240 = 3.1 \times 10^{-5}$, i.e. PEC/PNEC ≤ 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 DT50 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_requi
- 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 12,5 mg/1000 mg Mörkt brunlila, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "S12" och Boehringer Ingelheims logo på ena sidan och "1 000" på den andra sidan (tablettens längd: 21,1 mm, tablettens bredd: 9,7 mm).

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

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

Filmdragerad tablett 12,5 mg/850 mg Rosavita, ovala, bikonvexa
filmdragerade tabletter präglade med "S12" och Boehringer
Ingelheims logo på ena sidan och "850" på den andra sidan.

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

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

Filmdragerad tablett 5 mg/1000 mg Brungula, ovala, bikonvexa,
filmdragerade tabletter präglade med "S5" och Boehringer
Ingelheims logo på ena sidan och "1000" på den andra sidan
(tablettens längd: 21,1 mm, tablettens bredd: 9,7 mm).

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

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

Filmdragerad tablett 5 mg/850 mg Gulvita, ovala, bikonvexa,
filmdragerade tabletter präglade med "S5" och Boehringer
Ingelheims logo på ena sidan och "850" på den andra sidan
(tablettens längd: 19,2 mm, tablettens bredd: 9,4 mm).

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

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

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 12,5 mg/1000 mg