

PRODUKTRESUMÉ

for

Synjardy® 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy® 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy® 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy® 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synjardy® 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy® 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy® 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Synjardy® 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 12,5 mg empagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Gullig, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet på 19,2 mm x 9,4 mm, præget med "S5" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "850" på den anden side.

Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Brunlig gul, oval, bikonveks filmovertrukket tablet på 21,1 mm x 9,7 mm, præget med "S5" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "1000" på den anden side.

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Svagt pink, oval, bikonveks filmovertrukket tablet på 19,2 mm x 9,4 mm, præget med "S12" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "850" på den anden side.

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

Mørk brunlig lilla, oval, bikonveks filmovertrukket tablet på 21,1 mm x 9,7 mm, præget med "S12" og Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "1000" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Synjardy er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:

- hvis patienten er utilstrækkeligt kontrolleret med den maksimalt tolererede dosis metformin som monoterapi
- i kombination med andre antidiabetika, hvis patienten er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og disse lægemidler
- hvis patienten allerede er i behandling med en kombination af empagliflozin og metformin som særskilte tabletter.

For studieresultater vedrørende kombinationer, effekt på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser samt studiepopulationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Den anbefalede dosis er én tablet to gange daglig. Dosis er individuel og tilpasses patientens aktuelle behandling samt virkning og tolerabilitet ved brug af den anbefalede dosis på 10 mg eller 25 mg empagliflozin daglig samtidig med at den anbefalede, højeste daglige dosis af metformin ikke overskrides.

Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (enten som monoterapi eller i kombination med andre antidiabetika).

Den anbefalede startdosis af Synjardy hos patienter med utilstrækkelig kontrol med metformin alene eller i kombination med andre antidiabetika er 5 mg empagliflozin to gange dagligt (daglig dosis 10 mg) og en dosis af metformin, der svarer til den dosis, som patienten allerede får. Dosis kan øges til en daglig dosis på 25 mg empagliflozin hos patienter, der tåler en daglig dosis på 10 mg empagliflozin og har behov for en bedre glykæmisk kontrol.

Når Synjardy bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller med insulin, kan det være nødvendigt med en lavere dosis af sulfonylurinstof og/eller insulin for at mindske risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Til patienter der skifter fra særskilte tabletter med empagliflozin og metformin

Ved skift fra særskilte tabletter med empagliflozin (daglig dosis 10 mg eller 25 mg) og metformin til Synjardy, skal de daglige doser af empagliflozin og metformin svare til de doser, som patienten allerede får, eller til den nærmeste, terapeutisk relevante dosis metformin.

Synjardy findes i styrker på 5 mg empagliflozin plus 850 mg metforminhydrochlorid, 5 mg empagliflozin plus 1.000 mg metforminhydrochlorid, 12,5 mg empagliflozin plus 850 mg metforminhydrochlorid og 12,5 mg empagliflozin plus 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion. GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Synjardy, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

Tabel 1: Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Den maksimale daglige dosis er 25 mg.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Behandling med empagliflozin bør ikke påbegyndes. Dosis bør justeres til eller bibeholdes på den maksimale daglige dosis på 10 mg.
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Empagliflozin frarådes
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Empagliflozin frarådes

Nedsat leverfunktion

Dette lægemiddel må ikke bruges til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Ældre

På grund af virkningsmekanismen er empagliflozins glykæmiske virkning reduceret ved nedsat nyrefunktion. Da metformin udskilles gennem nyrerne, og da ældre patienter er mere tilbøjelige til at have nedsat nyrefunktion, skal Synjardy bruges med forsigtighed. Kontrol af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metformin-associeret laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.4). Hos patienter på 75 år og derover skal der tages højde for den øgede risiko for volumendepletering (se pkt. 4.4 og 4.8). Den kliniske erfaring med empagliflozin til patienter på 85 år og derover er begrænset, og behandling af denne population bør ikke indledes (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Synjardys sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Synjardy tages to gange daglig i forbindelse med et måltid for at mindske de gastrointestinale bivirkninger af metformin. Alle patienter skal fortsætte med deres kostplan, der skal indebære et jævnt indtag af kulhydrater i løbet af dagen. Overvægtige patienter skal fortsætte med deres lavenergi-kost.

En glemte dosis bør tages, så snart patienten kommer i tanker om det – dog ikke som en dobbeltdosis. I et sådant tilfælde skal den glemte dosis springes over.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose).
- Diabetisk prækoma.
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min).
- Akutte tilstande med risiko for ændring i nyrefunktionen, f.eks. dehydrering, en svær infektion eller shock.
- Sygdom, der kan give vævshypoxi (især akut sygdom eller forværring af kronisk sygdom), f.eks. dekompenseret hjertesvigt, respirationssvigt, nyligt myokardieinfarkt eller shock.
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning eller alkoholisme (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Synjardy må ikke bruges til patienter med type 1-diabetes.

Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af diabetisk ketoacidose, herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter, der har fået behandling med SGLT2-hæmmere, herunder empagliflozin. I en række tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om der er større sandsynlighed for diabetisk ketoacidose ved højere doser af empagliflozin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes ved ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal straks tjekkes for ketoacidose, hvis de får disse symptomer, uanset blodglucoseniveau.

Empagliflozin skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret diabetisk ketoacidose.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, der indlægges med henblik på større kirurgiske indgreb eller på grund af akutte alvorlige medicinske sygdomme. I begge tilfælde kan behandlingen med empagliflozin genoptages, når patientens tilstand er blevet stabil.

Inden empagliflozin-behandling påbegyndes, skal der tages højde for faktorer i patientens sygehistorie, som kan prædisponere for ketoacidose.

Der er forhøjet risiko for diabetisk ketoacidose hos patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. voksne patienter med type 2-diabetes og lavt C-peptid-niveau eller latent autoimmun diabetes (LADA) eller patienter med pankreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører begrænset fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulin doser er reduceret, samt patienter med øget insulinbehov som følge af akutte medicinske sygdomme, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Det anbefales ikke at genoptage behandling med en SGLT2-hæmmer hos patienter, der tidligere har haft diabetisk ketoacidose under behandling med en SGLT2-hæmmer, medmindre en anden uomtvistelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Empagliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og empagliflozin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske

studier tyder på, at diabetisk ketoacidose optræder med hyppigheden almindelig, når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunktion

På grund af virkningsmekanismen er empagliflozins glykæmiske virkning reduceret ved nedsat nyrefunktion. GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Synjardy er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Hjertefunktion

Patienter med hjerteinsufficiens har større risiko for hypoksi og nedsat nyrefunktion. Synjardy kan gives til patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens, forudsat at hjerte- og nyrefunktionen monitoreres regelmæssigt. Synjardy er kontraindiceret hos patienter med akut og ustabil hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3).

Leverskade

I kliniske studier med empagliflozin er der rapporteret om tilfælde med leverskade. Der er ikke fastslået en årsagssammenhæng mellem empagliflozin og leverskade.

Kirurgi

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Risiko for volumendepletering

Som følge af SGLT2-hæmmers virkningsmekanisme kan den osmotiske diurese, der ledsager terapeutisk glukosuri, medføre et beskedent blodtryksfald (se pkt. 5.1). Der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter, hvor empagliflozin-induceret blodtryksfald kan udgøre en risiko, f.eks. patienter med kendt hjerte-kar-sygdom, patienter i antihypertensiv behandling og hypotension i anamnesen eller patienter på 75 år og derover.

Omhyggelig kontrol af volumenstatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorieundersøgelser inkl. hæmatokrit) og elektrolytter anbefales hos patienter med tilstande, hvor der er risiko for væsketab (f.eks. mave-tarmsygdom). Det skal overvejes at seponere Synjardy midlertidigt, indtil væsketabet er korrigeret.

Urinvejsinfektioner

I de puljede placebo-kontrollerede, dobbeltblinde studier af 18 til 24 ugers varighed var den overordnede frekvens af urinvejsinfektioner højere hos patienter, der fik empagliflozin 10 mg plus metformin, sammenlignet med patienter, der fik placebo plus metformin eller empagliflozin 25 mg plus metformin (se pkt. 4.8). Tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis og urosepsis, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med empagliflozin efter markedsføring. Midlertidig afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter med komplicerede urinvejsinfektioner.

Amputation af underekstremitet

I igangværende kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer er der observeret et øget antal amputationer af en underekstremitet (især af en tå). Det er uvist, om der er tale om en klasseeffekt. Det gælder for alle diabetespatienter, at det er vigtigt at rådgive patienterne om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

Forhøjet hæmatokrit

Der er set forhøjet hæmatokrit ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8).

Ældre

Empagliflozins virkning på udskillelsen af glucose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke patientens hydreringsstatus. Patienter på 75 år og derover kan have øget risiko for volumendepletering. Ved samtidig administration af lægemidler, der kan medføre volumendepletering (f.eks. diuretika, ACE-hæmmere), skal man derfor være særligt opmærksom på patientens væskeindtagelse. Den kliniske erfaring med empagliflozin til patienter på 85 år og derover er begrænset, og behandling bør ikke indledes hos denne population (se pkt. 4.2).

Hjerteinsufficiens

Erfaringen med *New York Heart Association* (NYHA) klasse I-II patienter er begrænset, og der er ingen erfaringer fra kliniske studier med empagliflozin til NYHA klasse III-IV patienter. I EMPAREG OUTCOME-studiet havde 10,1 % af patienterne hjerteinsufficiens ved *baseline*. Reduktion i kardiovaskulær død hos disse patienter var konsistent med den samlede studiepopulation.

Laboratorieundersøgelser af urin

Test for glucose i urinen vil være positiv hos patienter, der tager Synjardy, og dette skyldes empagliflozins virkningsmekanisme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af gentagne doser af empagliflozin og metformin medfører ingen betydende ændring i farmakokinetikken for hverken empagliflozin eller metformin hos raske frivillige.

Der er ikke udført interaktionsstudier med Synjardy. Teksten herunder afspejler den information, der er tilgængelig for de enkelte aktive stoffer.

Empagliflozin

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

Empagliflozin kan potentielt øge den diuretiske virkning af thiazider og loop-diuretika og dermed kan risikoen for dehydrering og hypotension øges (se pkt. 4.4).

Insulin og beta-cellestimulerende midler

Risikoen for hypoglykæmi kan øges ved brug af insulin og beta-cellestimulerende midler, som f.eks. sulfonylurinstoffer. Derfor skal dosis af insulin eller beta-cellestimulerende midler måske sættes ned ved samtidig brug af empagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaktioner

Virkning af andre lægemidler på empagliflozin

In vitro-data tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glukuronidering via uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er et substrat for de humane transportører OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke for OAT1 og OCT2. Empagliflozin er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og for *breast cancer resistance protein* (BCRP).

Samtidig behandling med empagliflozin og probenecid (en hæmmer af UGT-enzymet og OAT3) medførte en 26 % forøgelse af de maksimale plasmakoncentrationer af empagliflozin (C_{max}) og en 53 % forøgelse af arealet under koncentration-tid kurven (AUC). Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydende.

Virningen af UGT-induktion på empagliflozin er ikke undersøgt. Samtidig behandling med kendte induktorer af UGT-enzymet bør undgås på grund af en mulig risiko for nedsat virkning.

Et interaktionsstudie med gemfibrozil (en *in vitro*-hæmmer af transportørerne OAT3 og OATP1B1/1B3) viste, at C_{max} for empagliflozin blev forøget med 15 %, og AUC blev forøget med 59 % efter samtidig administration. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydende.

Hæmning af transportørerne OATP1B1/1B3 ved samtidig administration af rifampicin medførte en 75 % forøgelse af C_{max} og en 35 % forøgelse af AUC for empagliflozin. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydende.

Samtidig administration af verapamil (en P-gp-hæmmer) ændrede ikke eksponeringen for empagliflozin, hvilket tyder på, at hæmning af P-gp ikke er klinisk betydende.

Interaktionsstudier tyder på, at empagliflozins farmakokinetik ikke påvirkes ved samtidig administration af metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid eller hydrochlorthiazid.

Empagliflozins virkning på andre lægemidler

In-vitro-forsøg har påvist, at empagliflozin hverken hæmmer, inaktiverer eller inducerer CYP450-isoformer. Empagliflozin hæmmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Lægemiddel-lægemiddelinteraktioner mellem på den ene side de vigtigste CYP450- og UGT-isoformer og på den anden side empagliflozin og samtidigt administrerede substrater for disse enzymer anses derfor for usandsynlige.

Empagliflozin i terapeutiske doser hæmmer ikke P-gp. Ud fra *in vitro*-studier betragtes det som usandsynligt, at empagliflozin interagerer med lægemidler, der er P-gp-substrater. Samtidig administration af digoxin (et P-gp-substrat) og empagliflozin medførte en 6 % forøgelse af AUC og en 14 % forøgelse af C_{max} for digoxin. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk betydningsfulde.

In vitro hæmmer empagliflozin i klinisk betydningsfulde plasmakoncentrationer ikke humane transportører som f.eks. OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, og lægemiddel-lægemiddelinteraktioner med substrater for disse transportører anses for usandsynlige.

Interaktionsstudier med raske frivillige tyder på, at empagliflozin ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretika og orale kontræptiva.

Metformin

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens.

Organiske kationtransportere (OCT)

Metformin er et substrat af begge transportere, OCT1 og OCT2. Samtidig administration af metformin og

- hæmmere af OCT1 (f.eks. verapamil) kan nedsætte virkningen af metformin
- induktorer af OCT1 (f.eks. rifampicin) kan øge absorptionen i mave-tarm-kanalen og virkningen af metformin
- hæmmere af OCT2 (f.eks. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan reducere metformins elimination i nyrerne og dermed medføre en stigning i plasmakoncentrationen af metformin
- hæmmere af både OCT1 og OCT2 (f.eks. crizotinib, olaparib) kan ændre virkningen af metformin og dens elimination i nyrerne.

Der bør derfor udvises forsigtighed, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, når disse lægemidler administreres samtidigt med metformin, da plasmakoncentrationen af metformin kan stige. Hvis det er nødvendigt, kan en dosisjustering af metformin overvejes, da hæmmere/induktorer af OCT kan ændre virkningen af metformin.

Iodholdige kontrastmidler

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinationsbehandlinger der kræver forsigtighed

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og blodglucose bør kontrolleres hyppigere, især i starten af behandling med sådanne lægemidler. Om nødvendigt bør dosis af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

Insulin og beta-cellestimulerende midler

Risikoen for hypoglykæmi kan øges ved brug af insulin og beta-cellestimulerende midler, som f.eks. sulfonylurinstoffer. Derfor skal dosis af insulin eller beta-cellestimulerende midler måske sættes ned ved samtidig brug af metformin (se pkt. 4.2 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om brug af Synjardy eller empagliflozin til gravide kvinder. Dyrestudier viser, at empagliflozin passerer placenta i meget begrænset omfang sent i graviditeten, men de tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger på den tidlige fosterudvikling. Dyrestudier har imidlertid påvist negative virkninger på den postnatale udvikling. Begrænsede data tyder på, at brug af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med kombinationen af empagliflozin og metformin eller med metformin alene har kun påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser metformin (se pkt. 5.3).

Synjardy bør ikke bruges under graviditet. Hvis patienten planlægger graviditet eller er blevet gravid, bør Synjardy seponeres og hurtigst muligt erstattes af insulin for at holde blodglucoseværdierne så tæt på normalen som muligt. Dette er for at mindske risikoen for føtale misdannelser, der er forbundet med unormale blodglucoseværdier.

Amning

Metformin udskilles i human mælk. Der er ikke set nogen påvirkning af nyfødte/spædbørn ammet af mødre i behandling. Det vides ikke, om empagliflozin udskilles i human mælk. Dyrestudier har påvist udskillelse af både empagliflozin og metformin i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Dette lægemiddel må ikke bruges under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført studier af Synjardys eller empagliflozins virkning på menneskers fertilitet. Dyrestudier med empagliflozin og metformin tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Synjardy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner. Dette gælder især, når Synjardy bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt har 12.245 patienter med type 2-diabetes fået behandling i kliniske studier til vurdering af sikkerheden af empagliflozin som supplement til metformin. Heraf fik 8.199 patienter empagliflozin som supplement til metformin enten alene eller som supplement til sulfonylurinstof, pioglitazon eller insulin.

Der har deltaget 3.456 patienter i placebokontrollerede, dobbeltblindede studier med 18 til 24 ugers eksponering, hvor 1.271 fik 10 mg empagliflozin plus metformin og 1.259 fik 25 mg empagliflozin plus metformin. Hypoglykæmi ved en kombination med insulin og/eller sulfonylurinstof, urinvejsinfektioner, genitale infektioner og øget vandladning (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger) var de hyppigst rapporterede bivirkninger. Der blev ikke påvist yderligere bivirkninger i kliniske studier med empagliflozin som supplement til metformin sammenlignet med bivirkningerne fra de enkelte komponenter.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed. Hyppigheden defineres på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Tabel over bivirkninger (MedDRA) indberettet fra placebokontrollerede studier og rapporter efter markedsføring

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner ^{1, 2} Urinvejsinfektion (herunder pyelonefritis og urosepsis) ^{1, 2}				
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi (ved brug sammen med sulfonylurinstof eller insulin) ¹	Tørst ²		Diabetisk ketoacidose ^a	Laktat-acidose ³ Vitamin B ₁₂ -mangel ^{3, 4}	
Nervesystemet		Smagsforstyrrelser ³				
Vaskulære sygdomme			Volumen-depletering ^{1, 2}			
Mave-tarmkanalen	Gastrointestinale symptomer ^{3, 5}					
Lever og galdeveje					Unormale levertal ³ Hepatitis ³	
Hud og subkutane væv		Kløe (generaliseret) ^{2, 3} Udslæt	Urticaria		Erytem ³	Angioødem
Nyrer og urinveje		Øget vandladning ^{1, 2}	Dysuri ²			
Undersøgelser		Forhøjede serumlipider ^{2, b}	Øget serumkreatinin/ Nedsat glomerulær filtrations-hastighed ¹ Forhøjet hæmatokrit ^{2, c}			

¹ Se nedenstående underpunkter for nærmere information.

² Bivirkninger af empagliflozin monoterapi.

³ Bivirkninger af metformin monoterapi.

⁴ Langtidsbehandling med metformin har været ledsaget af et fald i absorptionen af vitamin B₁₂, og dette kan i meget sjældne tilfælde medføre klinisk betydende vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastær anæmi).

⁵ Ved initiering af behandlingen kan der optræde gastrointestinale symptomer, som f.eks. kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og appetitløshed, som i de fleste tilfælde forsvinder spontant.

^a Se pkt 4.4

^b De gennemsnitlige stigninger ift. *baseline* for henholdsvis empagliflozin 10 mg og 25 mg *versus* placebo var for total-kolesterol 5,0 % og 5,2 % *versus* 3,7 %; for HDL-kolesterol 4,6 % og 2,7 % *versus* -0,5 %; for LDL-kolesterol 9,1 % og 8,7 % *versus* 7,8 %; for triglycerider 5,4 % og 10,8 % *versus* 12,1 %.

^c Den gennemsnitlige hæmatokrit-ændring ift. *baseline* var henholdsvis 3,6 % og 4,0 % for empagliflozin 10 mg og 25 mg sammenlignet med 0 % for placebo. I EMPA-REG Outcome-studiet returnerede hæmatokritværdierne til *baseline*-niveau efter en opfølgingsperiode på 30 dage efter behandlingsophør.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hyppigheden af hypoglykæmi afhang af baggrundsbehandlingen i de respektive studier og var den samme for empagliflozin og placebo som supplement til metformin, som supplement til linagliptin og metformin, for kombinationen empagliflozin plus metformin hos behandlingsnaive patienter sammenlignet med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og metformin som særskilte lægemidler, samt som supplement til standardbehandling. Der blev set en øget hyppighed, når empagliflozin blev givet som supplement til metformin plus et sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 16,1 %; empagliflozin 25 mg: 11,5 %; placebo: 8,4 %) eller som supplement til metformin plus insulin (empagliflozin 10 mg: 31,3 %; empagliflozin 25 mg: 36,2 %; placebo: 34,7 %).

Svær hypoglykæmi (hændelser, hvor der er behov for assistance)

Den samlede hyppighed af svære hypoglykæmiske tilfælde var lav (< 1 %) og den samme for empagliflozin og placebo som supplement til metformin samt for kombinationen empagliflozin plus metformin hos behandlingsnaive patienter sammenlignet med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og metformin som særskilte lægemidler, samt som supplement til standardbehandling. Svær hypoglykæmi forekom hos 0,5 %, 0 % og 0,5 % af patienterne behandlet med henholdsvis empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg og placebo som supplement til metformin plus insulin. I kombination med metformin og et sulfonylurinstof og som supplement til linagliptin og metformin sås ingen tilfælde af svær hypoglykæmi.

Urinvejsinfektion

Den overordnede hyppighed af urinvejsinfektion var højere ved behandling med metformin plus empagliflozin 10 mg (8,8 %) end med empagliflozin 25 mg (6,6 %) eller placebo (7,8 %). Ligesom for placebo blev urinvejsinfektion rapporteret hyppigere for empagliflozin hos patienter med kronisk eller recidiverende urinvejsinfektion i anamnesen. Intensiteten af urinvejsinfektioner (dvs. mild/moderat/svær) var den samme som for placebo. Urinvejsinfektion blev rapporteret hyppigere hos kvinder behandlet med empagliflozin 10 mg sammenlignet med placebo, men ikke ved behandling med empagliflozin 25 mg. Hyppigheden af urinvejsinfektion var lav hos mænd og sammenlignelig mellem behandlingsgrupperne.

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner blev rapporteret hyppigere ved behandling med metformin plus henholdsvis empagliflozin 10 mg (4,0 %) og empagliflozin 25 mg (3,9 %) sammenlignet med placebo (1,3 %), og hyppigere for empagliflozin sammenlignet med placebo hos kvinder. Forskellen i hyppighed var mindre udtalt hos mænd. Genitale infektioner var af mild eller moderat intensitet, og ingen var af svær intensitet.

Øget vandladning

Som forventet ud fra virkningsmekanismen var hyppigheden af øget vandladning (vurderet ved søgning på foretrukken MedDRA-betegnelse, herunder pollakisuri, polyuri og nocturi) øget hos patienter behandlet med metformin plus empagliflozin 10 mg (3,0 %) og empagliflozin 25 mg (2,9 %) sammenlignet med placebo (1,4 %). Intensiteten af de øgede vandladninger var for det meste af mild til moderat grad. Hyppigheden af nocturi var sammenlignelig for placebo og empagliflozin (< 1 %).

Volumendepletering

Den overordnede hyppighed af volumendepletering (inklusive de foruddefinerede betegnelser nedsat blodtryk (ambulant), nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, hypovolæmi, ortostatisk hypotension og synkope) var lav hos patienter, der fik metformin plus empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %; empagliflozin 25 mg: 0,3 % og placebo 0,1 %). Empagliflozins virkning på udskillelsen af glucose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke hydreringsstatus for patienter på 75 år og derover. Volumendepletering er rapporteret hos en enkelt patient i gruppen på 75 år og derover ved behandling med empagliflozin 25 mg som supplement til metformin.

Øget serumkreatinin/nedsat glomerulær filtrationshastighed

Den generelle frekvens af patienter med øget serumkreatinin og nedsat glomerulær filtrationshastighed var næsten den samme i empagliflozin-gruppen og placebogruppen som supplement til metformin (øget serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,5 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %; nedsat glomerulær filtrationshastighed: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

De initiale stigninger i kreatininindholdet og de initiale fald i den glomerulære filtrationshastighed hos patienter behandlet med empagliflozin i supplement til metformin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling eller reversible efter seponering af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Empagliflozin

I kontrollerede kliniske studier med enkeltdoser på op til 800 mg empagliflozin (svarende til 32 gange den højeste anbefalede daglige dosis) til raske frivillige og gentagne daglige doser på op til 100 mg empagliflozin (svarende til 4 gange den højeste anbefalede daglige dosis) til patienter med type 2-diabetes blev der ikke påvist nogen toksicitet. Empagliflozin øgede udskillelsen af glucose i urinen og førte dermed til øget urinvolument. Den observerede forøgelse af urinvolumentet var ikke dosisafhængig og har ingen klinisk betydning. Der er ingen erfaring med doser på over 800 mg til mennesker.

Metformin

Der er ikke set hypoglykæmi ved metformin i doser på op til 85 g, selvom der er forekommet laktatacidose i sådanne tilfælde. En stor overdosis af metformin eller samtidige risici kan medføre laktatacidose. Laktatacidose er en akut medicinsk tilstand, der kræver behandling på hospital.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der initieres en relevant behandling under hensyntagen til patientens kliniske tilstand. Den mest effektive metode til fjernelse af laktat og metformin er hæmodialyse. Fjernelse af empagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetica, komb. af orale blod-glucose sænkende midler, ATC-kode: A10BD20

Virkningsmekanisme

Synjardy kombinerer to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: empagliflozin, der er en

hæmmer af natrium-glucose co-transportør 2 (SGLT2-hæmmer), og metforminhydrochlorid, der er et medlem af biguanidklassen.

Empagliflozin

Empagliflozin er en reversibel, yderst potent (IC_{50} på 1,3 nmol) og selektiv kompetitiv hæmmer af SGLT2. Empagliflozin hæmmer ikke andre glucosetransportører med betydning for transport af glucose ind i perifere væv, og det er 5.000 gange mere selektivt for SGLT2 end for SGLT1, der er den vigtigste transportør med betydning for absorption af glucose i tarmen. SGLT2 udtrykkes i udtalt grad i nyrerne, hvorimod det udtrykkes i meget lille grad, eller slet ikke, i andre væv. SGLT2 er den vigtigste transportør med betydning for reabsorption af glucose fra glomerulusfiltratet tilbage til kredsløbet. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi er mængden af filtreret og reabsorberet glucose højere.

Hos patienter med type 2-diabetes forbedrer empagliflozin den glykæmiske kontrol ved at nedsætte reabsorptionen af glucose i nyrerne. Mængden af glucose, der fjernes af nyrerne via denne glukuretiske mekanisme, afhænger af koncentrationen af glucose i blodet og af GFR. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi medfører hæmning af SGLT2 en øget udskillelse af glucose i urinen. Påbegyndelse af empagliflozin øger desuden udskillelsen af natrium med deraf følgende osmotisk diurese og reduceret intravaskulært volumen.

Hos patienter med type 2-diabetes blev udskillelsen af glucose i urinen øget umiddelbart efter den første dosis empagliflozin, og dette varede ved i doseringsintervallet på 24 timer. Der var stadig en øget udskillelse af glucose ved ophør af den 4 uger varende behandlingsperiode (i gennemsnit 78 g/dag med empagliflozin 25 mg). Øget udskillelse af glucose i urinen medførte et omgående fald i plasmagucose hos patienter med type 2-diabetes.

Empagliflozin nedsætter både faste-plasmagucose og den postprandiale plasmagucose. Empagliflozins virkningsmekanisme er uafhængig af beta-cellefunktionen og insulinsystemet, og det er medvirkende til, at risikoen for hypoglykæmi er lav. Der blev set en forbedring i surrogatmarkører for beta-cellefunktionen, herunder Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β). Udskillelse af glucose i urinen medfører endvidere et kaloritab, der er ledsaget af tab af kropsfedt og vægttab. Den glukosuri, der er observeret med empagliflozin, er ledsaget af en let diurese, der kan bidrage til et vedvarende og moderat blodtryksfald. Den glukosuri, natriurese og osmotiske diurese, der er observeret med empagliflozin, bidrager muligvis til de forbedrede kardiovaskulære resultater.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, som nedsætter både basal og postprandial plasmagucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via 3 mekanismer:

- nedsat glucoseproduktion i leveren ved at hæmme glukoneogenese og glykogenolyse.
- forøgelse af insulinfølsomheden i musklerne og derved forbedring af den perifere optagelse og udnyttelse af glucose.
- forsinkelse af den intestinale absorption af glucose.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at påvirke glykogensyntase. Metformin øger transportkapaciteten af alle hidtil kendte typer membranglucosetransportører (GLUT).

Hos mennesker har metformin en gunstig virkning på lipidmetabolismen, uafhængigt af dets virkning på glykæmi. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede mellemlange eller langvarige kliniske studier: metformin nedsætter niveauerne for totalcholesterol, LDL-cholesterol og triglycerider.

Klinisk virkning og sikkerhed

Både forbedring af glykæmisk kontrol og reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er integrerede dele af behandlingen for type 2-diabetes.

Glykæmisk virkning og kardiovaskulære resultater er blevet vurderet hos i alt 10.366 patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet i 9 dobbeltblinde placebokontrollerede eller aktivt kontrollerede kliniske studier af mindst 24 ugers varighed. Heraf fik 2.950 patienter empagliflozin 10 mg, og 3.701 fik empagliflozin 25 mg som supplement til metformin. Af disse blev henholdsvis 266 og 264 patienter behandlet med empagliflozin 10 mg eller 25 mg som supplement til henholdsvis metformin plus insulin.

Behandling med empagliflozin i kombination med metformin med eller uden andre antidiabetika (pioglitazon, sulfonylurinstof, DPP-4-hæmmere og insulin) medførte klinisk betydende fald i HbA1c, faste-plasmagluose (FPG), legemsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk. Administration af empagliflozin 25 mg medførte, at en højere andel af patienterne opnåede en HbA1c-målværdi på under 7 %, og at færre patienter havde brug for blodglucoseregulerende behovsbehandling sammenlignet med empagliflozin 10 mg og placebo. Hos patienter på 75 år og derover blev der set numerisk mindre fald i HbA1c ved behandling med empagliflozin. Højere *baseline*-HbA1c var forbundet med et større fald i HbA1c. Empagliflozin som supplement til standardterapi reducerer desuden kardiovaskulær mortalitet hos patienter med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom.

Empagliflozin som supplement til metformin, sulfonylurinstof, pioglitazon

Der blev set statistisk signifikante ($p < 0,0001$) fald i HbA1c og legemsvægt sammenlignet med placebo (Tabel 3), når empagliflozin blev givet som supplement til metformin, metformin plus et sulfonylurinstof, eller pioglitazon plus metformin. Endvidere blev der set klinisk betydende fald i FPG og systolisk og diastolisk blodtryk sammenlignet med placebo.

I den dobbeltblindede, placebokontrollerede forlængelse af disse studier varede faldet i HbA1c, legemsvægt og blodtryk ved til uge 76.

Tabel 3: Effekteresultater fra 24 uger varende placebokontrollerede studier

Supplement til metforminbehandling^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,90	7,94	7,86
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	79,73	81,59	82,21
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	128,6	129,6	130,0
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Forskel til placebo ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Supplement til behandling med metformin og et sulfonylurinstof^a			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,15	8,07	8,10
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	76,23	77,08	77,50
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	128,8	128,7	129,3
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Forskel til placebo ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Supplement til behandling med pioglitazon + metformin^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg

N	124	125	127
HbA1c (%)			
Baseline (middelværdi)	8,15	8,07	8,10
Ændring fra baseline ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et baseline-HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Legemsvægt (kg)			
Baseline (middelværdi)	79,45	79,44	80,98
Ændring fra baseline ¹	0,40	-1,74	-1,59
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
SBP (mmHg)^{2, 3}			
Baseline (middelværdi)	125,5	126,3	126,3
Ændring fra baseline ¹	0,8	-3,5	-3,3
Forskel til placebo ¹ (95 % CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) før blodglucoseregulerende behovsbehandling.

^b Undergruppeanalyse af patienter, der også fik metformin (FAS, LOCF).

¹ Middelværdi korrigeret for *baseline*værdi.

² Ikke undersøgt for statistisk signifikans som led i den sekventielle, bekræftende testprocedure.

³ LOCF, værdier efter antihypertensiv behovsbehandling er bortcensureret.

* p-værdi < 0,0001.

** p-værdi < 0,01.

Empagliflozin i kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter

Der er gennemført et 24-ugers studie med faktorielt design til vurdering af empagliflozins virkning og sikkerhed hos lægemiddelnaive patienter. Behandling med empagliflozin i kombination med metformin (5 mg og 500 mg; 5 mg og 1.000 mg; 12,5 mg og 500 mg og 12,5 mg og 1.000 mg administreret to gange dagligt) gav statistisk signifikante forbedringer i HbA1c (tabel 4) og førte til større reduktioner i FPG (sammenlignet med disse lægemidler givet som individuelle lægemidler) og kropsvægt (sammenlignet med metformin).

Tabel 4: Effekten på HbA1c efter 24 uger ved sammenligning af empagliflozin og metformin i kombination og disse lægemidler givet som individuelle lægemidler^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	Ingen met	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	Ingen met	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Baseline (middel- værdi)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Ændring fra baseline ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Sammenlignet med empa (95 % CI 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)			
Sammenlignet med met (95 % CI ¹)	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ Middelværdi justeret for *baseline*-værdi

^a Analyserne er udført på fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af observerede tilfælde (OC)

^b Administreret i to lige doser dagligt ved samtidig administration af metformin

^c Administreret i to lige doser dagligt

* $p \leq 0,0062$ for HbA1c

Empagliflozin hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og linagliptin

Hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og linagliptin 5 mg, medførte behandling med både empagliflozin 10 mg og 25 mg statistisk signifikante ($p < 0,0001$) reduktioner i HbA1c og legemsvægt sammenlignet med placebo (tabel 5). Denne behandling medførte desuden klinisk relevante reduktioner i FPG samt systolisk og diastolisk blodtryk sammenlignet med placebo.

Tabel 5: Effekteresultater fra et 24-ugers placebokontrolleret studie hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin og linagliptin 5 mg

Supplement til metformin og linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
<i>Baseline</i> (middel)	7,96	7,97	7,97
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	0,14	-0,65	-0,56
Forskel fra placebo (95 % CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Patienter (%), der opnår HbA1c < 7 %, med <i>baseline</i>-HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Legemsvægt (kg)³			
<i>Baseline</i> (middel)	82,3	88,4	84,4
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Forskel fra placebo (95 % CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
<i>Baseline</i> (middel)	130,1	130,4	131,0
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Forskel fra placebo (95 % CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Middelværdi justeret for *baseline*-værdi

² Ikke vurderet mht. statistisk signifikans; ikke en del af den sekventielle testprocedure for de sekundære endepunkter

³ MMRM-modellen på FAS (OC) omfattede interaktion mellem *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR (MRDR), geografisk område, besøg, behandling og behandling ved besøg. For så vidt angår vægt, blev *baseline*-vægten inkluderet

⁴ MMRM-modellen omfattede *baseline*-SBP og *baseline*-HbA1c som lineære co-variater og interaktion mellem *baseline*-eGFR, geografisk område, behandling, besøg og behandling ved besøg som faste effekter

⁵ De patienter, der blev randomiseret til placebogruppen, fik placebo + linagliptin 5 mg med metformin som baggrundsbehandling

⁶ De patienter, der blev randomiseret til empagliflozin 10 mg- eller 25 mg-grupperne, fik empagliflozin 10 mg eller 25 mg samt linagliptin 5 mg med metformin som baggrundsbehandling
* p-værdi < 0,0001

I en prædefineret undergruppe af patienter med *baseline*-HbA1c ≥ 8,5 % var reduktionen i forhold til *baseline* -1,3 % med empagliflozin 10 mg eller 25 mg efter 24 uger (p < 0,0001) sammenlignet med placebo.

24 måneders data for empagliflozin som supplement til metformin sammenlignet med glimepirid

I et studie, hvor man sammenlignede virkning og sikkerhed af empagliflozin 25 mg over for glimepirid (op til 4 mg per dag) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene, medførte daglig behandling med empagliflozin et større fald i HbA1c (Tabel 6) og et klinisk betydende fald i FPG sammenlignet med glimepirid. Daglig behandling med empagliflozin medførte et statistisk signifikant fald i legemsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk og en statistisk signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmitilfælde sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin og 24,2 % for glimepirid, p < 0,0001).

Tabel 6: Effekteresultater i uge 104 i et aktivt kontrolleret studie med sammenligning af empagliflozin og glimepirid som supplement til metformin^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Baseline (middelværdi)	7,92	7,92
Ændring fra baseline ¹	-0,66	-0,55
Forskel til glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et baseline-HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Legemsvægt (kg)		
Baseline (middelværdi)	82,52	83,03
Ændring fra baseline ¹	-3,12	1,34
Forskel til glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBP (mmHg)³		
Baseline (middelværdi)	133,4	133,5
Ændring fra baseline ¹	-3,1	2,5
Forskel til glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) før blodglucoseregulerende behovsbehandling.

^b Op til 4 mg glimepirid.

¹ Middelværdi korrigeret for baselineværdi.

² Ikke undersøgt for statistisk signifikans som led i den sekventielle, bekræftende testprocedure.

³ LOCF, værdier efter antihypertensiv behovsbehandling er bortcensureret.

* p-værdi < 0,0001 for non-inferioritet og p-værdi = 0,0153 for superioritet.

** p-værdi < 0,0001.

Supplement til insulinbehandling

Empagliflozin som supplement til flere daglige doser insulin

Virkning og sikkerhed af empagliflozin som supplement til flere daglige doser insulin med samtidig metforminbehandling blev undersøgt i et 52 uger varende, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. I de første 18 uger og de sidste 12 uger blev insulinosis holdt konstant, men mellem uge 19 og 40 blev dosis justeret for at opnå præprandiale glucoseværdier < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] og postprandiale glucoseværdier < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

I uge 18 var der et statistisk signifikant fald i HbA1c med empagliflozin sammenlignet med placebo (Tabel 7).

I uge 52 var der et statistisk signifikant fald i HbA1c og en insulinbesparelse med empagliflozin sammenlignet med placebo og et vægttab.

Tabel 7: Effekteresultater efter 18 og 52 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin som supplement til flere daglige doser insulin med samtidig metforminbehandling

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) i uge 18^a			
Baseline (middelværdi)	8,29	8,42	8,29
Ændring fra baseline ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) i uge 52^b			
Baseline (middelværdi)	8,26	8,43	8,38
Ændring fra baseline ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Patienter (%) der opnåede HbA1c < 7 % efter et baseline-HbA1c ≥ 7 % i uge 52^{b, 2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Insulindosis (IE/dag) i uge 52^{b, 3}			
Baseline (middelværdi)	91,01	91,77	90,22
Ændring fra baseline ¹	12,84	0,22	-2,25
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Legemsvægt (kg) i uge 52^b			
Baseline (middelværdi)	97,78	98,86	94,93
Ændring fra baseline ¹	0,42	-2,47	-1,94
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

^a Undergruppeanalyse af patienter der også fik metformin (FAS, LOCF).

^b Undergruppeanalyse af patienter, der også fik metformin (Per-protokol datasættet (PPS), LOCF).

¹ Middelværdi korrigeret for *baseline*værdi.

² Ikke undersøgt for statistisk signifikans som led i den sekventielle, bekræftende testprocedure.

³ Uge 19-40: *treat-to-target* regime til justering af insulindosis for at opnå foruddefinerede målværdier for glucose (præprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

* p-værdi ≤ 0,0005.

** p-værdi < 0,005.

Empagliflozin som supplement til basal insulin

Virkning og sikkerhed af empagliflozin som supplement til basal insulin med samtidig metforminbehandling blev undersøgt i et 78 uger varende, dobbeltblindet placebokontrolleret studie. I de første 18 uger blev insulindosis holdt konstant, men i de følgende 60 uger blev dosis justeret for at opnå et FPG < 110 mg/dl.

I uge 18 var der et statistisk signifikant fald i HbA1c med empagliflozin. En højere andel af patienter behandlet med empagliflozin og med *baseline*-HbA1c ≥ 7,0 % opnåede en HbA1c-målværdi på < 7 % sammenlignet med placebo (Tabel 8).

Faldet i HbA1c og den insulinbesparende virkning af empagliflozin var vedvarende, da der var gået 78 uger. Endvidere medførte empagliflozin et fald i FPG, legemsvægt og blodtryk.

Tabel 8: Effekteresultater efter 18 og 78 uger i et placebokontrolleret studie af empagliflozin som supplement til basal insulin med samtidig metforminbehandling^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) i uge 18			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,02	8,21	8,35
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) i uge 78			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,03	8,24	8,29
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Dosis af basal insulin (IE/dag) i uge 78			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	49,61	47,25	49,37
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	4,14	-2,07	-0,28
Forskel til placebo ¹ (97,5 % CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

^a Undergruppeanalyse af det fuldstændige analysedatasæt (FAS) for patienter, der også fik metformin, ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) før blodglucoseregulerende behovsbehandling.

¹ Middelværdi korrigeret for *baseline*værdi.

* p-værdi < 0,0001.

** p-værdi ≤ 0,025.

Empagliflozin og linagliptin som supplementsbehandling til metformin

I et dobbeltblindet studie med patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol medførte 24 ugers behandling med begge doser empagliflozin plus linagliptin som supplement til metforminbehandling statistisk signifikante fald ($p < 0,0001$) i HbA1c (ændring fra *baseline* på -1,08 % for empagliflozin 10 mg plus linagliptin 5 mg; -1,19 % for empagliflozin 25 mg plus linagliptin 5 mg; -0,70 % for linagliptin 5 mg). Sammenlignet med linagliptin 5 mg medførte begge doser empagliflozin plus linagliptin 5 mg statistisk signifikante fald i FPG og blodtryk. Begge doser udviste sammenlignelige statistisk signifikante reduktioner i kropsvægt, udtrykt som kg og procentvis ændring. En højere andel af patienter behandlet med empagliflozin plus linagliptin og med *baseline*-HbA1c $\geq 7,0$ % opnåede en HbA1c-målværdi på < 7 % sammenlignet med linagliptin 5 mg. Klinisk betydende fald i HbA1c varede ved i 52 uger.

Empagliflozin to gange daglig eller én gang daglig som supplement til metforminbehandling

Virkning og sikkerhed af empagliflozin to gange daglig eller én gang daglig (daglig dosis på 10 mg og 25 mg) som tillægsbehandling til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene blev undersøgt i et 16 uger varende dobbeltblindet placebokontrolleret studie. Alle behandlinger med empagliflozin medførte signifikante fald i HbA1c i forhold til *baseline* (samlet middelværdi 7,8 %) efter 16 ugers behandling sammenlignet med placebo. Behandlinger med empagliflozin to gange daglig plus metformin medførte sammenlignelige fald i HbA1c sammenlignet med dosering én gang daglig. Forskellen mellem behandlingerne med hensyn til faldet i HbA1c fra *baseline* til uge 16 var -0,02 % (95 % CI -0,16; 0,13) for empagliflozin 5 mg to gange daglig sammenlignet med 10 mg én gang daglig, og -0,11 % (95 % CI -0,26; 0,03) for empagliflozin 12,5 mg to gange daglig sammenlignet med 25 mg én gang daglig.

Kardiovaskulære resultater

Det dobbeltblinde placebokontrollerede EMPA-REG OUTCOME-studie sammenlignede puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg med placebo som supplement til standardterapi hos patienter med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom. I alt 7.020 patienter blev behandlet (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) og fulgt i en median periode på 3,1 år. Gennemsnitsalderen var 63 år, gennemsnitlig HbA1c var 8,1 %, og 71,5 % var mænd. Ved *baseline* blev 74 % af patienterne behandlet med metformin, 48 % med insulin og 43 % med et sulfonylurinstof. Ca. halvdelen af patienterne (52,2 %) havde eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % havde eGFR 45-60 ml/min/1,73 m², og 7,7 % havde eGFR 30-45 ml/min/1,73 m².

I uge 12 blev der observeret en justeret gennemsnitlig (SE) forbedring af HbA1c i forhold til *baseline* på hhv. 0,65 % (0,02) og 0,71 % (0,02) i empagliflozin 10- og 25 mg-grupperne sammenholdt med 0,11 % (0,02) i placebogruppen. Efter de første 12 uger var den glykæmiske kontrol optimeret, uafhængigt af den undersøgte forsøgsbehandling. Virkningen var svækket i uge 94 med en justeret gennemsnitlig (SE) forbedring af HbA1c på hhv. 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) i empagliflozin 10- og 25 mg-grupperne sammenholdt med 0,08 % (0,02) i placebogruppen.

Empagliflozin var superior i forhold til placebo med hensyn til at reducere det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi). Behandlingseffekten sås primært som en signifikant reduktion i kardiovaskulær død, idet der ikke sås nogen signifikant ændring, hvad angår ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi. Reduktionen i kardiovaskulær død var omtrent den samme for empagliflozin 10 mg og 25 mg (figur 1) og blev bekræftet af en bedre samlet overlevelse (tabel 9).

Virkning med hensyn til forebyggelse af kardiovaskulær mortalitet er ikke blevet fastslået konklusivt for patienter, der fik DPP-4-hæmmer, eller for sorte patienter, da disse grupper var begrænset repræsenteret i EMPA-REG OUTCOME-studiet.

Tabel 9: Behandlingens virkning, hvad angår det primære sammensatte endepunkt, endepunktets komponenter og mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2.333	4.687
Tid til første hændelse af CV-død, ikke-dødeligt MI eller ikke-dødelig apopleksi, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95,02 % CI)</i> [*]		0,86 (0,74; 0,99)
p-værdi for superioritet		0,0382
CV-død, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,62 (0,49; 0,77)
p-værdi		< 0,0001
Ikke-dødeligt MI, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,87 (0,70; 1,09)
p-værdi		0,2189
Ikke-dødelig apopleksi, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		1,24 (0,92; 1,67)
p-værdi		0,1638
Mortalitet uanset årsag, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,68 (0,57; 0,82)
p-værdi		< 0,0001
Ikke-CV mortalitet, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,84 (0,60; 1,16)

CV = kardiovaskulær, MI = myokardieinfarkt

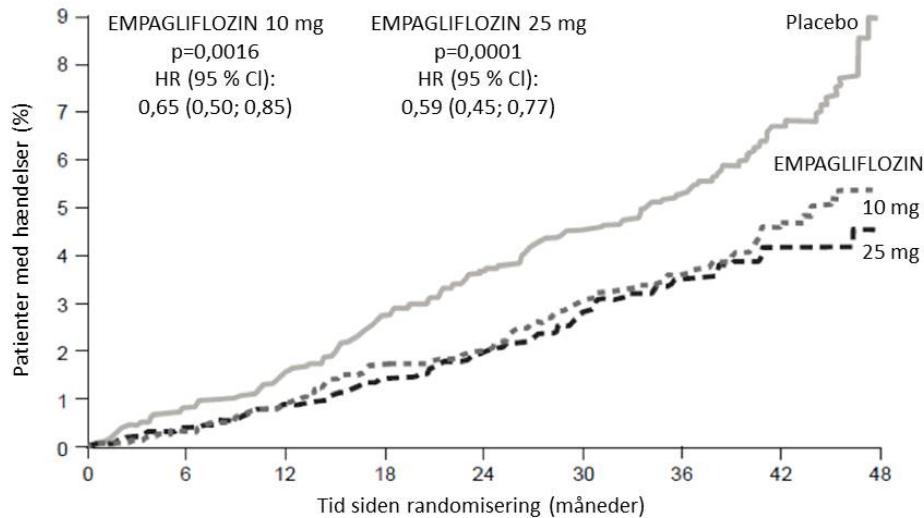
^a Behandlet sæt, dvs. patienter, der har fået mindst én dosis forsøgslægemiddel

^b Puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg

* Da data fra studiet indgår i en interim-analyse, er der anvendt et to-sidet 95,02 %-konfidensinterval, hvilket svarer til $p < 0,0498$ for signifikans.

Figur 1 Tid til forekomst af kardiovaskulær død i EMPA-REG OUTCOME-studiet

Individuelle empagliflozin-doser versus placebo



	Antal i risiko									
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	

Postprandial glucose efter 2 timer

Behandling med empagliflozin som supplement til metformin eller metformin plus et sulfonylurinstof medførte et klinisk betydeligt fald i postprandial glucose efter 2 timer (måltidstolerancetest) efter 24 uger (supplement til metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, supplement til metformin plus sulfonylurinstof: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg -36,6 mg/dl).

Patienter med baseline-HbA1c $\geq 9\%$

I en præspecificeret analyse af patienter med *baseline*-HbA1c $\geq 9\%$ medførte behandling med empagliflozin 10 mg eller 25 mg som supplement til metformin statistisk signifikante fald i HbA1c i uge 24 (korrigeret gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på -1,49 % for empagliflozin 25 mg, -1,40 % for empagliflozin 10 mg og -0,44 % for placebo).

Legemsvægt

I en præspecificeret samlet analyse af 4 placebokontrollerede studier medførte behandling med empagliflozin (68 % af alle patienter fik metformin) et vægttab sammenlignet med placebo i uge 24 (-2,04 kg for empagliflozin 10 mg og -2,26 kg for empagliflozin 25 mg og -0,24 kg for placebo), som varede ved til uge 52 (-1,96 kg for empagliflozin 10 mg, -2,25 kg for empagliflozin 25 mg og -0,16 kg for placebo).

Blodtryk

Virkning og sikkerhed af empagliflozin hos patienter med type 2-diabetes og højt blodtryk og i behandling med forskellige antidiabetika og op til to antihypertensive behandlinger blev undersøgt i et 12 uger varende dobbeltblindet placebokontrolleret studie. Behandling med empagliflozin én gang daglig medførte et statistisk signifikant fald i HbA1c og i 24-timers gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk målt ved ambulant blodtrykskontrol (Tabel 10). Behandling med empagliflozin medførte fald i siddende SBP og DBP.

Tabel 10: Effekteresultater efter 12 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin til patienter med type 2-diabetes og dårligt kontrolleret blodtryk^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) i uge 12¹			
Baseline (middelværdi)	7,90	7,87	7,92
Ændring fra baseline ²	0,03	-0,59	-0,62
Forskel til placebo ¹ (95 % CI) ²		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24 timers SBP i uge 12³			
Baseline (middelværdi)	131,72	131,34	131,18
Ændring fra baseline ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Forskel til placebo ⁴ (95 % CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24 timers DBP i uge 12³			
Baseline (middelværdi)	75,16	75,13	74,64
Ændring fra baseline ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Forskel til placebo ⁵ (95 % CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS).

¹ LOCF, værdier efter blodglucoseregulerende behovsbehandling er bortcensureret.

² Middelværdi korrigeret for *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk område og antal antihypertensiva.

³ LOCF, værdier efter blodglucoseregulerende behovsbehandling eller ændret antihypertensiv behovsbehandling, er bortcensureret.

⁴ Middelværdi korrigeret for *baseline*-SBP, *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk område og antal antihypertensiva.

⁵ Middelværdi korrigeret for *baseline*-DBP, *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk område og antal antihypertensiva.

* p-værdi < 0,0001.

** p-værdi < 0,001.

I en præspecificeret samlet analyse af 4 placebokontrollerede studier medførte behandling med empagliflozin (68 % af alle patienter fik også metformin) et fald i systolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg, empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) og i diastolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg, empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) i uge 24, som varede ved til uge 52.

Metformin

Det prospektive, randomiserede studie (UKPDS) har påvist en positiv langtidsvirkning af tæt blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter manglende effekt af diæt alene, viste:

- Et signifikant fald i den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 tilfælde/1.000 patientår) i forhold til diæt alene (43,3 tilfælde/1.000 patientår), $p=0,0023$, og i forhold til de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene (40,1 tilfælde/1.000 patientår), $p=0,0034$.
- Et signifikant fald i den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret mortalitet: metformin 7,5 tilfælde/1.000 patientår, diæt alene 12,7 tilfælde/1.000 patientår, $p=0,017$.
- Et signifikant fald i den absolutte risiko for mortalitet af alle årsager: metformin 13,5 tilfælde/1.000 patientår i forhold til diæt alene 20,6 tilfælde/1.000 patientår, ($p=0,011$) og i forhold til de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene 18,9 tilfælde/1.000 patientår ($p=0,021$).
- Et signifikant fald i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 tilfælde/1.000 patientår, diæt alene 18 tilfælde/1.000 patientår ($p=0,01$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultater af studier med Synjardy i alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Synjardy

Resultater fra bioækvivalensstudier med raske frivillige viste, at Synjardy (empagliflozin/metforminhydrochlorid) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg og 12,5 mg/1.000 mg kombinationstabletter er bioækvivalente med enkelttabletter med tilsvarende doser empagliflozin og metformin givet i kombination.

Administration af empagliflozin/metformin 12,5 mg/1.000 mg kort efter et måltid medførte et fald i AUC og C_{\max} for empagliflozin på henholdsvis 9 % og 28 % sammenlignet med fastetilstand. Metformin medførte et fald i AUC og C_{\max} på henholdsvis 12 % og 26 % sammenlignet med fastetilstand. Den observerede virkning af føde på empagliflozin og metformin anses ikke for klinisk betydende. Da det anbefales, at metformin tages sammen med måltider, anbefales det også, at Synjardy tages sammen med mad.

Nedenstående information afspejler de farmakokinetiske egenskaber for hvert af de aktive stoffer i Synjardy.

Empagliflozin

Absorption

Empagliflozins farmakokinetik er grundigt undersøgt hos raske frivillige og hos patienter med type 2-diabetes. Efter oral administration blev empagliflozin absorberet hurtigt, og de maksimale plasmakoncentrationer forekom ved en median t_{\max} på 1,5 time efter dosering. Derefter faldt plasmakoncentrationerne på en bifasisk måde med en hurtig fordelingsfase og en relativt langsom terminalfase. Den gennemsnitlige plasma-AUC og C_{\max} ved steady state var henholdsvis 1.870 nmol x time/l og 259 nmol/l for empagliflozin 10 mg én gang daglig og henholdsvis 4.740 nmol x time/l og 687 nmol/l for empagliflozin 25 mg én gang daglig. Den systemiske eksponering for empagliflozin blev øget på en dosisproportional måde. De farmakokinetiske parametre for empagliflozin ved en enkeltdosis og ved steady state var de samme, hvilket tyder på en lineær farmakokinetik med hensyn til tiden. Der var ingen klinisk betydende forskelle i empagliflozins farmakokinetik mellem raske frivillige og patienter med type 2-diabetes.

Farmakokinetikken for 5 mg empagliflozin to gange daglig og 10 mg empagliflozin én gang daglig blev sammenlignet hos raske frivillige. Den samlede eksponering (AUC_{ss}) for empagliflozin i en 24-timers periode ved administration af empagliflozin 5 mg to gange daglig var den samme som ved administration af empagliflozin 10 mg én gang daglig. Som ventet medførte empagliflozin 5 mg to gange daglig en lavere C_{\max} og højere dalværdier (C_{\min}) for plasmakoncentrationen af empagliflozin sammenlignet med 10 mg empagliflozin én gang daglig.

Administration af empagliflozin 25 mg efter indtagelse af et fedt- og kalorierigt måltid medførte en lidt lavere eksponering. AUC faldt med ca. 16 % og C_{\max} med ca. 37 % sammenlignet med fastetilstand. Den observerede virkning af mad på empagliflozins farmakokinetik blev ikke betragtet som værende klinisk betydende, og empagliflozin kan tages med eller uden mad. Tilsvarende resultater blev opnået, når Synjardy kombinationstabletter (empagliflozin/metformin) blev givet sammen med et fedt- og kalorierigt måltid.

Fordeling

Ved den populationsfarmakokinetiske analyse blev det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state estimeret til 73,8 l. Efter administration af en oral [¹⁴C]-opløsning af empagliflozin til raske frivillige var fordelingen til røde blodlegemer ca. 37 % og plasmaproteinbindingen var 86 %.

Biotransformation

Der blev ikke påvist nogen betydende metabolitter af empagliflozin i humant plasma, defineret ved mindst 10 % af det samlede lægemiddelrelaterede materiale, og de primære metabolitter var tre glukuronidkonjugater (2-, 3- og 6-O-glukuronid). *In vitro*-studier tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glukuronidering ved hjælp af uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferaserne UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Elimination

Ved den populationsfarmakokinetiske analyse blev den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid for empagliflozin estimeret til 12,4 timer, og den tilsyneladende oral clearance var 10,6 l/time. Variabiliteten mellem patienter og restvariabiliteten for oral clearance for empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Ved dosering én gang daglig blev steady state plasmakoncentrationer af empagliflozin opnået efter den femte dosis. Foreneligt med halveringstiden blev der observeret op til 22 % akkumulation med hensyn til plasma-AUC ved steady state. Efter administration af en oral dosis [¹⁴C]-empagliflozin til raske frivillige blev ca. 96 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet udskilt i fæces (41 %) eller urin (54 %). Størstedelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, stammede fra uomdannet modersubstans, og ca. halvdelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i urin, var uomdannet modersubstans.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 - < 90 ml/min) og patienter med nyresvigt/terminal nyresygdom (ESRD) blev AUC for empagliflozin forøget med henholdsvis ca. 18 %, 20 %, 66 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De maksimale plasmakoncentrationer af empagliflozin var de samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og nyresvigt/ESRD sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De maksimale plasmakoncentrationer af empagliflozin var omtrent 20 % højere hos patienter med let og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at den tilsyneladende orale clearance for empagliflozin faldt parallelt med et fald i kreatininclearance, hvilket førte til øget lægemiddeleksponering.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-klassifikationen) blev AUC for empagliflozin forøget med henholdsvis ca. 23 %, 47 % og 75 % og C_{max} med henholdsvis ca. 4 %, 23 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

Body Mass Index (BMI)

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at BMI ikke havde nogen klinisk betydende virkning på empagliflozins farmakokinetik. Ved denne analyse blev AUC estimeret til at være 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos patienter med et BMI på henholdsvis 30, 35 og 45 kg/m² sammenlignet med patienter med et BMI på 25 kg/m².

Køn

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at køn ikke havde nogen klinisk betydende virkning på empagliflozins farmakokinetik.

Etnisk oprindelse

Ved den populationsfarmakokinetiske analyse blev AUC estimeret til at være 13,5 % højere hos asiater med et BMI på 25 kg/m² sammenlignet med ikke-asiater med et BMI på 25 kg/m².

Ældre

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at alder ikke havde nogen klinisk betydende virkning på empagliflozins farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Et pædiatrisk fase 1-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken for empagliflozin (5 mg, 10 mg og 25 mg) hos børn og unge i alderen ≥ 10 til < 18 år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons var i overensstemmelse med responset hos voksne personer.

Metformin

Absorption

Efter en oral dosis metformin opnås t_{\max} efter 2,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af en 500 mg eller 850 mg tablet med metforminhydrochlorid er ca. 50-60 % hos raske frivillige. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede del, der blev genfundet i fæces, 20-30 %. Efter oral administration kan absorptionen af metformin mættes og være ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for absorption af metformin er ikke-lineær. Ved de anbefalede metformindoser og -doseringskemaer opnås steady state plasmakoncentrationer inden for 24 til 48 timer, og de er generelt under 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg de maksimale plasmakoncentrationer af metformin (C_{\max}) ikke 5 mikrogram/ml, selv ved de højeste doser.

Mad nedsætter absorptionen af metformin, og absorptionen forsinkes også i mindre omfang. Efter administration af en dosis på 850 mg metforminhydrochlorid blev der observeret en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, et 25 % fald i AUC og en forlængelse af tiden til maksimal plasmakoncentration på 35 minutter. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Maksimum for blod er lavere end maksimum for plasma og forekommer på ca. samme tid. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) var 63-276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uomdannet i urinen. Der er ikke påvist nogen metabolitter hos mennesker.

Elimination

Den renale clearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende, terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Ved nedsat nyrefunktion falder den renale clearance proportionalt med kreatininclearance. Derved forlænges eliminationshalveringstiden, hvilket medfører øgede koncentrationer af metformin i plasma.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Enkeldosisstudie: Efter administration af enkelt doser på 500 mg metforminhydrochlorid til pædiatriske patienter har den farmakokinetiske profil vist sig at være den samme, som den der er observeret hos raske voksne.

Flerdosisstudie: Efter gentagne doser på 500 mg to gange daglig i 7 dage til pædiatriske patienter var den maksimale plasmakoncentration (C_{\max}) og den systemiske eksponering (AUC_{0-t}) henholdsvis ca. 33 % og 40 % lavere sammenlignet med voksne diabetikere, der fik gentagne doser på 500 mg to gange daglig i 14 dage. Dette er af begrænset klinisk betydning, da doseringen titreres individuelt på grundlag af glykæmisk kontrol.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Empagliflozin plus metformin

Der er udført generelle toksicitetsstudier på rotter, der varede op til 13 uger, med kombinationen af empagliflozin og metformin, og de påviste ingen yderligere målorganer ved sammenligning med empagliflozin eller metformin alene. Visse former for respons blev øget ved kombinationsbehandlingen, f.eks. på nyrefysiologi, elektrolytbalance og syre/base-tilstand. Det var udelukkende hypokloræmi, der blev set ved eksponeringer på ca. 9 og 3 gange den kliniske AUC-eksponering ved den maksimalt anbefalede dosis af henholdsvis empagliflozin og metformin.

Et studie af den embryo-føtale udvikling hos drægtige rotter tydede ikke på nogen teratogene virkninger, der kan tilskrives den samtidige administration af empagliflozin og metformin ved eksponeringer på ca. 14 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin, der er forbundet med den højeste dosis, og 4 gange den kliniske AUC-eksponering for metformin, der forbundet med en dosis på 2.000 mg.

Empagliflozin

Ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, fertilitet og tidlig fosterudvikling.

I langtids-toksicitetsstudier med gnavere og hunde blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer, der var ≥ 10 gange den kliniske dosis empagliflozin. Toksiciteten var for det meste forenelig med en sekundær farmakologisk virkning med relation til tab af glucose via urinen og elektrolytforstyrrelser, herunder nedsat legemsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisme og glukoneogenese, ændringer i vandladningen (f.eks. polyuri) og i urinen (f.eks. glukosuri) og mikroskopiske forandringer, herunder mineralisering i nyrerne og visse bløddede og vaskulære væv. Den mikroskopiske evidens for virkningerne af en øget farmakologisk virkning på nyrerne, der blev observeret hos visse arter, omfattede tubulær dilatation og mineralisering i tubuli og nyrebækken ved ca. 4 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin, der er forbundet med en dosis på 25 mg.

Empagliflozin er ikke genotoksisk.

I et 2 år varende karcinogenicitetsstudie øgede empagliflozin ikke forekomsten af tumorer hos hunrotter op til den højeste dosis på 700 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 72 gange den maksimale kliniske AUC-eksponering for empagliflozin. Hos hanrotter blev der observeret behandlingsrelaterede benigne vaskulære proliferative læsioner (hæmangiomer) i de mesenteriale lymfeknuder ved den højeste dosis, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 26 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Interstitielle celletumorer i testiklerne blev observeret med en højere incidens hos rotter ved 300 mg/kg/dag og derover, men ikke ved 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 18 gange den maksimale, kliniske eksponering for empagliflozin. Begge tumorer er almindelige hos rotter, og det er ikke sandsynligt, at dette fund har betydning for mennesker.

Empagliflozin øgede ikke incidensen af tumorer hos hanmus i doser på op til 1.000 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 62 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Empagliflozin inducerede nyretumorer hos hanmus ved 1.000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Virkningsmekanismen for forekomst af disse tumorer afhænger af hanmusens naturlige prædisposition for nyrepatologi og en metabolisk reaktionsvej, der ikke afspejler menneskers. Forekomst af nyretumorer hos hanmus anses ikke for at have betydning for mennesker.

Ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg eksponeringen hos mennesker efter terapeutiske doser, havde empagliflozin ingen utilsigtede virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling. Empagliflozin givet under organogenesen var ikke teratogent. Kun ved maternelt toksiske doser forårsagede empagliflozin bøjede ekstremitetsknogler hos rotter og hyppigere embryoføtal tab hos kaniner.

I præ- og postnatale toksicitetsstudier på rotter blev der observeret en nedsat vægtøgning hos afkommet ved maternelle eksponeringer på ca. 4 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. En sådan virkning blev ikke observeret ved en systemisk eksponering, der svarede til den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Det vides ikke, hvilken betydning dette fund har for mennesker.

I et toksicitetsstudie hos unge rotter, hvor empagliflozin blev administreret fra dag 21 til dag 90 postnalt, sås der kun minimal til let dilatation af nyretubuli og nyrepelvis ved en dosis på 100 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske dosis på 25 mg. Disse fund var ikke til stede efter en behandlingsfri restitutionsperiode på 13 uger.

Metformin

Prækliniske data for metformin viser ingen særlig risiko for mennesker, vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet. Ved doser på 500 mg/kg/dag, der svarer til 7 gange den maksimalt anbefalede dosis metformin til mennesker (MRHD), blev der observeret teratogenicitet af metformin hos Wistar Hannover-rotter i form af et øget antal skeletmisdannelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter og Synjardy 5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Tabletkerne:

Majsstivelse
Copovidon (nominel K-værdi 28)
Kolloid vandfri siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum
Jernoxid, gul (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter og Synjardy 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Tabletkerne:

Majsstivelse
Copovidon (nominel K-værdi 28)
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

Talcum
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede enkelt dosisblister af PVC/PVDC/aluminium.
Pakningsstørrelser på 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 120 (2 pakker à 60 x 1), 180 (2 pakker à 90 x 1) og 200 (2 pakker à 100 x 1) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Synjardy 5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/15/1003/001
EU/1/15/1003/002
EU/1/15/1003/003
EU/1/15/1003/004
EU/1/15/1003/005
EU/1/15/1003/037
EU/1/15/1003/006
EU/1/15/1003/007
EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012

EU/1/15/1003/013
EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

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

Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. maj 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

08. januar 2018

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk