

Tittel
Navn Etternavn
Sykehus
Avdeling
Adresse
Postnr og by

Boehringer Ingelheim
Norway KS
Drengsrudbekken 8
1383 Asker



02.03.2017

Resultatene fra EMPA-REG OUTCOME positivt myndighetsvurdert og inkludert i oppdatert preparatomtale

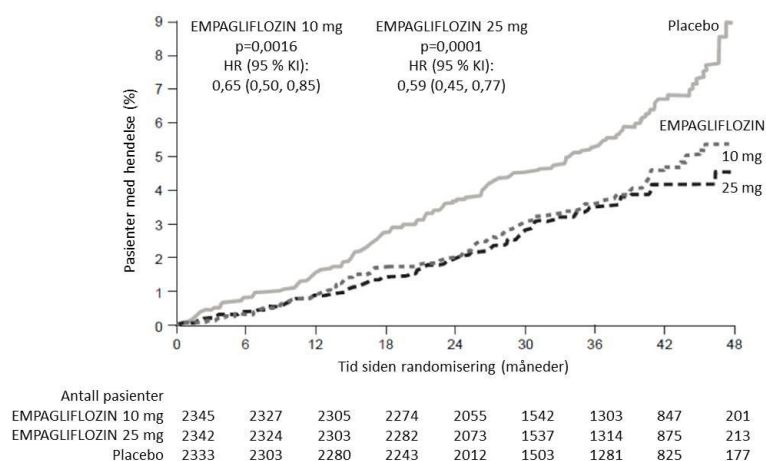
Kjære Dr Etternavn

I EMPA-REG OUTCOME¹, hos personer med diabetes type 2 og etablert kardiovaskulær sykdom, reduserte Jardiance når gitt på toppen av standardbehandling, primærendepunktet (sammensatt av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatal slag) med HR 0,86 (95 % KI 0,74-0,99), $p=0,0382$. Effekten var drevet av en signifikant reduksjon i kardiovaskulær død på 38 % relativt (absolutt risikoreduksjon 2,2 %, HR 0,62 (0,49-0,77), $p<0,0001$) uten signifikant påvirkning av ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatal slag (hhv HR 0,87 (0,70-1,09) og 1,24 (0,92-1,67)).

Vi ønsker med dette å informere deg om at resultatene er nå vurdert av de europeiske legemiddelmyndigheter². Dette har ført til en endring i preparatomtalen bl.a. med inklusjon av figuren under, som illustrerer raskt innsettende forebyggende effekt på kardiovaskulær død, samt en endring av indikasjonsordlyden til Jardiance.

Figur inkludert i oppdatert SPC³: Tid til kardiovaskulær død med de to dosene av Jardiance i EMPA-REG OUTCOME

Individuelle empagliflozin-doser mot placebo



Endringen i indikasjonsordlyden innebar at det «glykemiske» fokus ble mindre og indikasjonsordlyden for Jardiance er nå³:

Jardiance er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet

- som monoterapi når metformin er ansett som uegnet på grunn av intoleranse
- i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes

Se preparatomtale (SPC) for resultater av studier som gjelder kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, og populasjonene som er studert.

I primæranalysen av studien ble de to Jardiance-dosene samlet og sammenlignet med placebo, begge deler gitt på toppen av standard behandling som inkluderte blodsukkers- og blodtrykkssenkende medisiner, statiner og platehemmere. De viktigste inklusjonskriterier var diabetes type 2, etablert kardiovaskulær sykdom og HbA1c $\geq 7,0\%$ ¹.

Kjente bivirkninger med Jardiance er genitalinfeksjon, urinveisinfeksjon, volumdepleksjon, hypoglykemi (ved kombinasjon med insulin eller sulfonylurea) og ketoacidose (sjelden).³ Pga redusert glykemisk effekt ved redusert nyrefunksjon skal ikke Jardiance initieres ved eGFR < 60 ml/min/1,73m², og seponeres dersom eGFR er vedvarende < 45 ml/min/1,73m²³.

Refusjon: Behandling av type 2-diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin. Refusjonskoder: ICPC kode T90: Diabetes type 2. ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2. Vilkår 224.

For mer informasjon/materiell, se fullstendig oppdatert preparatomtale på www.jardiance.no eller ta direkte kontakt med oss.

Med vennlig hilsen

Boehringer Ingelheim Norway KS

Mikkel Høiberg
Lege, endokrinolog
Medisinsk rådgiver

mikkel.hoeiberg@boehringer-ingelheim.com

Odd Erik Johansen
Lege, PhD
Medisinsk direktør

odd_erik.johansen@boehringer-ingelheim.com

Anne Pernille Ofstad
Lege, PhD
Medisinsk rådgiver

anne_ernille.ofstad@boehringer-ingelheim.com

Referanser

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-28
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002665.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (01.03.17)
3. JARDIANCE® SPC 19.01.2017 pkt. 4.2, 4.8 og 5.1

▼ Jardiance «Boehringer Ingelheim»

C **Antidiabetikum.**

ATC-nr.: A10B K03

T **TABLETTER, filmdrasjerte 10 mg og 25 mg:** Hver tablett inneh.: Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, vannfri laktose 154 mg, resp. 107 mg, hjelpestoff. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Til voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 som tillegg til diett og fysisk aktivitet. Gis som monoterapi når metformin er uegnet pga. intoleranse, eller i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes. Se SPC for informasjon om kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som er studert.

Dosering: Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag. **Monoterapi og kombinasjonsbehandling:** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 m². Dosen

bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m². **Barn:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdepleksjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring. **Administrering:** Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. **Diabetisk ketoacidose (DKA):** Sjeldne, inkl. livstruende, tilfeller av DKA er sett ved behandling med SGLT2-hemmere, inkl. empagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk, med kun moderat økt blodglukoseverdi (<14 mmol/liter). Risiko for DKA må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved slike symptomer, uavhengig av blodglukosenivå. Ved mistenkt eller diagnostisert DKA skal empagliflozin seponeres umiddelbart. Behandling skal avbrytes ved større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Behandlingen kan gjenopptas når tilstanden er stabilisert. Før oppstart med empagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose (se SPC). SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Reoppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer anbefales ikke, med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst. **Nedsatt nyrefunksjon:** Effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seporering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 m² eller ClCR <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. **Lever:** Leverskade er rapportert, men årsakssammenheng er ikke fastslått. **Ved risiko for volumdepleksjon:** Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosuri gi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjon eller pasienter >75 år). Nøye overvåking av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. **Urinveisinfeksjon:** Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. **Hjertesvikt:** Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. **Øvrig:** Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Inneholder laktose og skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen for hypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, oppptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymene og OAT3. Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydrokortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin, diuretika og orale prevensjonsmidler.

Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør ikke brukes under graviditet. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. **Fertilitet:** Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter.

Bivirkninger: **Svært vanlige (≥1/10):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Hud: Pruritus (generell). Infeksiøse: Vaginal moniliasis, vulvovaginit, balanitt og andre genitale infeksjoner, urinveisinfeksjon. Nyre/urinveier: Økt urinering. Stoffskifte/ernæring: Tørste. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hjerte/kar: Volumdepleksjon. Nyre/urinveier: Dysuri. **Undersøkelser:** Økt serumkreatinin/ redusert glomerulær filtrasjonsrate, økt hematokrit, økte serumlipider. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Stoffskifte/ernæring: Diabetisk ketoacidose.

Overdosering/Forgiftning: **Symptomer:** Enkelt doser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. **Behandling:** Iht. klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B K03 side c.

Egenskaper: **Virkningsmekanisme:** Reversibel, potent og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2. Forbedrer glykemisk kontroll ved diabetes mellitus type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Uavhengig av betacellefunksjon og insulin, som bidrar til lav risiko for hypoglykemi. **Absorpsjon:** Hurtig. T_{max} er 1,5 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloririktt måltid senker C_{max} og AUC med hhv. ca. 37% og ca. 16% sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av disse endringene. **Proteinbinding:** Ca. 86%. **Fordeling:** V_d, ca. 73,8 liter. **Halveringstid:** Beregnet tilsynelatende terminal eliminasjons t_{1/2} er ca. 12,4 timer og tilsynelatende clearance ca. 10,6 liter/time. Ca. 22% akkumulering ved steady state, mht. AUC i plasma. **Metabolisme:** In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. De mest hyppige metabolittene er glukuronidkonjugatene 2-, 3- og 6-O-glukuronid. Systemisk eksponering av hver av disse er <10% av totalt legemiddelrelatert materiale. **Utskillelse:** Hos friske gjenfinnes 41% i feces (primært uendret substans) og 54% i urin (50% som uendret substans).

Refusjon: Behandling av type 2-diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin. Refusjonskoder: ICPC kode T90: Diabetes type 2. ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2. Vilkår: 224 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin eller som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin. **Pakninger og priser:** 10 mg: 30 stk.¹ (blister) 384125 kr. 497,50. 90 stk.¹ (blister) 027051 kr. 1394,10. 25 mg: 30 stk.¹ (blister) 045475 kr. 497,50. 90 stk.¹ (blister) 585516 kr. 1394,10.

Sist endret: 24.02.2017. **Basert på SPC** godkjent av SLV 19.02.2017