

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jardiance 10 mg filmovertukne tabletter
Jardiance 25 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jardiance 10 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 154,3 mg lactose, vandfri.

Jardiance 25 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 107,4 mg lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Jardiance 10 mg filmovertukne tabletter

Rund, gullig, bikonveks, filmovertrukken tablet med affaset kant og præget med "S10" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden (tabletdiameter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmovertukne tabletter

Oval, gullig, bikonveks filmovertrukken tablet præget med "S25" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden (tabletlængde: 11,1 mm, tabletbredde: 5,6 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Type 2-diabetes mellitus

Jardiance er indiceret til voksne og børn i alderen 10 år og derover til behandling af utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion

- som monoterapi, når metformin betragtes som uhensigtsmæssigt på grund af intolerans
- som supplement til andre antidiabetika

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

Hjertesvigt

Jardiance er indiceret til behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt hos voksne.

Kronisk nyresygdom

Jardiance er indiceret til behandling af kronisk nyresygdom hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Type 2-diabetes mellitus

Den anbefalede startdosis er 10 mg empagliflozin én gang daglig til monoterapi og i kombination med andre antidiabetika. Dosis kan øges til 25 mg én gang daglig hos patienter, der tåler empagliflozin 10 mg én gang daglig og som har en $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² og har behov for bedre glykæmisk kontrol. Den højeste daglige dosis er 25 mg (se nedenfor og pkt. 4.4).

Hjertesvigt

Den anbefalede dosis er 10 mg empagliflozin én gang dagligt.

Kronisk nyresygdom

Den anbefalede dosis er 10 mg empagliflozin én gang dagligt.

Alle indikationer

Når empagliflozin anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller med insulin, kan en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hvis en dosis glemmes, skal den tages så snart patienten kommer i tanke om det. En dobbeltdosis må ikke tages på samme dag.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af begrænset erfaring anbefales det ikke at påbegynde behandling med empagliflozin hos patienter med en $eGFR < 20$ ml/min/1,73 m².

Hos patienter med en $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² er den daglige dosis empagliflozin 10 mg.

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus er den blodsukkersænkende virkning af empagliflozin nedsat hos patienter med en $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m² og mangler sandsynligvis hos patienter med en $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m². Hvis $eGFR$ falder under 45 ml/min/1,73 m², skal yderligere blodsukkersænkende behandling derfor overvejes efter behov (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig ved nedsat leverfunktion. Ved svær nedsat leverfunktion er eksponeringen for empagliflozin forhøjet. Den kliniske erfaring ved svær nedsat leverfunktion er begrænset, og anvendelse kan derfor ikke anbefales hos denne population (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke. Hos patienter på 75 år og derover, skal en forhøjet risiko for volumendepletering tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Den anbefalede startdosis er 10 mg empagliflozin én gang dagligt. Hos patienter, der tolererer empagliflozin 10 mg én gang dagligt og som har behov for yderligere glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 25 mg én gang dagligt (se pkt. 5.1 og 5.2). Der foreligger ingen data hos børn med $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² og hos børn under 10 år.

Empagliflozins sikkerhed og virkning til behandling af hjertesvigt eller til behandling af kronisk nyresygdom hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad og synkes hele med vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Empagliflozin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus (se ”Ketoacidose” i pkt. 4.4).

Ketoacidose

Der er rapporteret om tilfælde af ketoacidose, herunder livstruende og dødelige tilfælde, hos patienter med diabetes mellitus, 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 ketoacidose ved højere doser af empagliflozin. Selvom det er mindre sandsynligt, at ketoacidose forekommer hos patienter uden diabetes mellitus, er der også blevet rapporteret om tilfælde hos disse patienter.

Risikoen for 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 ketoacidose.

Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som hospitalindlægges på grund af større operationer eller alvorlige akutte sygdomme. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveaue af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med empagliflozin kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

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

Langvarig ketoacidose og langvarig glukosuri er blevet observeret med empagliflozin. Ketoacidose kan vare længere efter seponering af empagliflozin end forventet ud fra plasmahalveringstiden (se pkt. 5.2). Empagliflozin-uafhængige faktorer, såsom insulinmangel, kan være involveret i længere perioder med ketoacidose.

Der er forhøjet risiko for 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 insulindoser 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 ketoacidose under behandling med en SGLT2-hæmmer, medmindre en anden uomtvistelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Jardiance bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. Data fra et klinisk studieprogram hos patienter med type 1-diabetes viste en øget forekomst af ketoacidose med en almindelig hyppighed hos

patienter i behandling med empagliflozin 10 mg og 25 mg som tillæg til insulin, sammenlignet med placebo.

Nedsat nyrefunktion

På grund af begrænset erfaring anbefales det ikke at påbegynde behandling med empagliflozin hos patienter med en eGFR <20 ml/min/1,73 m².

Hos patienter med en eGFR <60 ml/min/1,73 m² er den daglige dosis empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.2).

Den blodsukkersænkende virkning af empagliflozin afhænger af nyrefunktionen, og er nedsat hos patienter med en eGFR <45 ml/min/1,73 m² og mangler sandsynligvis hos patienter med en eGFR <30 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Monitorering af nyrefunktionen

Nyrefunktionen bør vurderes:

- Før initiering af empagliflozin og periodisk under behandlingen, dvs. mindst årligt (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Før initiering af behandling med et andet lægemiddel, som kan have en negativ virkning på nyrefunktionen.

Risiko for volumendepletering

Den osmotiske diurese, som ledsager glucosuri, kan medføre et beskedent blodtryksfald (se pkt. 5.1), som er begrundet af SGLT2-hæmmers virkningsmekanisme. For patienter med kendt hjertekarsygdom, patienter i antihypertensiv terapi med hypotension i anamnesen eller patienter på 75 år og derover, hvor et blodtryksfald kan udgøre en risiko, skal der udvises forsigtighed.

Passende monitorering af volumenstatus (f.eks. objektiv undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorietest omfattende hæmatokrit) og elektrolytter bør overvejes ved tilstande med risiko for væsketab (f.eks. mave-tarmsygdom). Midlertidig afbrydelse af behandlingen med empagliflozin, indtil væsketabet er korrigeret, skal overvejes.

Ældre

Empagliflozins virkning på udskillelse af glucose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke patientens hydreringsstatus. Patienter på 75 år og derover kan have forhøjet risiko for volumendepletering. Et højere antal af disse patienter, der blev behandlet med empagliflozin, fik bivirkninger, der var relateret til volumendepletering, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Ved samtidig administration af lægemidler, der kan medføre volumendepletering (f.eks. diuretika, ACE-hæmmere), skal man derfor være særligt opmærksom på patientens væskeindtagelse.

Komplicerede urinvejsinfektioner

Tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis og urosepsis, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med empagliflozin (se pkt. 4.8). Midlertidig afbrydelse af empagliflozin skal overvejes hos patienter med komplicerede urinvejsinfektioner.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere, herunder empagliflozin. Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Jardiance seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

Amputation af underekstremitet

I 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.

Lever-skade

Tilfælde af lever-skade er blevet rapporteret i kliniske studier. Der er ikke fastslået en årsagssammenhæng mellem empagliflozin og lever-skade.

Forhøjet hæmatokrit

Der er set forhøjet hæmatokrit ved behandling med empagliflozin (se pkt. 4.8). Patienter med udtalte hæmatokritstigninger bør monitoreres og undersøges for underliggende hæmatologisk sygdom.

Kronisk nyresygdom

Patienter med albuminuri kan have større fordel af behandlingen med empagliflozin.

Infiltrativ sygdom eller Takotsubo kardiomyopati

Patienter med infiltrativ sygdom eller med Takotsubo kardiomyopati er ikke blevet undersøgt specifikt. Derfor er virkningen hos disse patienter ikke påvist.

Laboratorie-vurdering af urin

Test for glucose i urinen vil være positiv på grund af Jardiances virkningsmekanisme.

Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-analysen

Monitorering af glykæmisk kontrol med 1,5-AG-analysen frarådes, da målinger af 1,5-AG er upålidelige til at vurdere glykæmisk kontrol hos patienter, der tager SGLT2-hæmmere. Det tilrådes at bruge alternative metoder til at monitorere glykæmisk kontrol.

Lactose

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

Insulin og beta-cellestimulerende midler

Risikoen for hypoglykæmi kan øges ved anvendelse af insulin og beta-cellestimulerende midler, som for eksempel sulfonylurinstoffer, hvorfor det kan være nødvendigt at reducere insulindosis og dosis af beta-cellestimulerende midler for at reducere risikoen for hypoglykæmi, når disse anvendes i kombination med empagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på empagliflozin

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

Probenecid, en hæmmer af UGT-enzymet og OAT3, medførte en 26 % stigning i peak-plasmakonzentrationer af empagliflozin ($C_{\max}$) og en 53 % stigning i arealet under koncentration/tid-kurven (AUC). Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Virkningen af UGT-induktion (f.eks. induktion med rifampicin eller phenytoin) på empagliflozin er ikke undersøgt. Samtidig behandling med kendte UGT-enzym-induktorer frarådes på grund af en potentiel risiko for nedsat virkning. Hvis en induktor af disse UGT-enzymet skal administreres samtidig, er det hensigtsmæssigt at monitorere glykæmisk kontrol for at vurdere respons på Jardiance.

Gemfibrozil, en *in vitro*-hæmmer af transportproteinerne OAT3 og OATP1B1/1B3, medførte i et interaktionsstudie, at $C_{\max}$ for empagliflozin steg med 15 %, og AUC steg med 59 %. Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Rifampicin, som hæmmer af transportproteinerne OATP1B1/1B3, medførte en 75 % stigning i $C_{\max}$ og en 35 % stigning i AUC for empagliflozin. Ændringerne blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Administration af verapamil, en P-gp-hæmmer, ændrede ikke eksponeringen for empagliflozin, hvilket tyder på, at hæmning af P-gp ikke har nogen klinisk relevant virkning på empagliflozin.

Administration af metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydrochlorthiazid i et interaktionsstudie viste, at der er ingen påvirkning af empagliflozins farmakokinetik.

Empagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Empagliflozin kan øge udskillelsen af lithium gennem nyrerne, hvilket kan sænke lithiumniveauet i blodet. Serumkoncentrationen af lithium skal monitoreres mere hyppigt efter påbegyndelse af empagliflozin og dosisændringer. Henvi patienten til den læge, der ordinerede lithium med henblik på monitorering af lithiumkoncentrationen i serum.

Empagliflozin hverken hæmmer, inaktiverer eller inducerer CYP-isoformer. Empagliflozin hæmmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eller UGT2B7. Lægemiddel-lægemiddelinteraktioner mellem empagliflozin og samtidigt administrerede substrater for de vigtigste CYP-isoformer og UGT-isoformer anses derfor for at være usandsynlige.

Empagliflozin hæmmer ikke P-gp i terapeutiske doser. Baseret på *in vitro*-studier betragtes det som usandsynligt, at empagliflozin forårsager interaktioner med aktive stoffer, der er P-gp-substrater. Samtidig administration af digoxin, et P-gp-substrat, og empagliflozin medførte en 6 % stigning i AUC og en 14 % stigning i $C_{\max}$ for digoxin. Disse ændringer blev ikke betragtet som klinisk relevante.

Empagliflozin hæmmer ikke humane optagstransportproteiner som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* ved klinisk relevante plasmakoncentrationer, og lægemiddel-lægemiddelinteraktioner med substrater for disse optagstransportproteiner betragtes således som usandsynlige.

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

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af empagliflozin til gravide kvinder. Dyrestudier viser, at empagliflozin passerer placenta sent i graviditeten i meget begrænset omfang, men indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår den tidlige fosterudvikling. Dyrestudier har imidlertid påvist negative virkninger på den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Jardiance undgås i graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om empagliflozin udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyrestudier viser, at empagliflozin udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Jardiance må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke gennemført undersøgelser af Jardiances virkning på human fertilitet. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Jardiance påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, særligt når Jardiance anvendes i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Type 2-diabetes mellitus

I alt 15 582 patienter med type 2-diabetes indgik i kliniske studier. 10 004 patienter fik empagliflozin, enten alene eller i kombination med metformin, et sulfonylurinstof, pioglitazon, en DPP-4-hæmmer eller insulin.

I 6 placebokontrollerede studier af 18 til 24 ugers varighed inkluderedes 3 534 patienter, hvoraf 1 183 fik placebo og 2 351 empagliflozin. Den overordnede forekomst af bivirkninger hos empagliflozin-behandlede patienter, var den samme som for placebo. Ved anvendelse sammen med

sulfonylurinstof eller insulin var den hyppigst indberettede bivirkning hypoglykæmi (se beskrivelsen af udvalgte bivirkninger).

Hjertesvigt

EMPEROR-studierne inkluderede patienter med hjertesvigt og enten nedsat uddrivningsfraktion (N=3 726) eller bevaret uddrivningsfraktion (N=5 985), som blev behandlet med empagliflozin 10 mg eller placebo. Ca. halvdelen af patienterne havde type 2-diabetes mellitus. Den hyppigste bivirkning i de puljede EMPEROR-Reduced- og EMPEROR-Preserved-studier var volumendepletering (empagliflozin 10 mg: 11,4 %, placebo: 9,7 %).

Kronisk nyresygdom

EMPA-KIDNEY-studiet inkluderede patienter med kronisk nyresygdom (N = 6 609), der blev behandlet med 10 mg empagliflozin eller placebo. Omkring 44 % af patienterne havde type 2-diabetes mellitus. De hyppigste bivirkninger i EMPA-KIDNEY-studiet var urinsyregigt (empagliflozin 7,0 % vs. placebo 8,0 %) og akut nyreskade (empagliflozin 2,8 % vs. placebo 3,5 %), som hyppigere blev rapporteret hos patienter på placebo.

Den samlede sikkerhedsprofil for empagliflozin var generelt konsistent for alle de undersøgte indikationer.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger klassificeret efter systemorganklasse og foretrukken MedDRA-betegnelse, som er indberettet i placebokontrollerede studier, er angivet i nedenstående tabel (tabel 1).

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed. Hyppighederne er defineret 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 1: Tabel over bivirkninger (MedDRA) indberettet fra placebokontrollerede studier og rapporter efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner ^a Urinvejsinfektion (herunder pyelonefritis og urosepsis) ^a		Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn) *	
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypoglykæmi (ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin) ^a	Tørst	Ketoacidose*		
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Forstoppelse			
<i>Hud og subkutane væv</i>		Pruritus (generaliseret) Udslæt	Urticaria Angioødem		
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Volumen-depletering ^a				
<i>Nyrer og urinveje</i>		Øget vandladning ^a	Dysuri		Tubulo-interstitiel nefritis
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjede serumlipider ^a	Øget serumkreatinin/ Nedsat glomerulær filtrations-hastighed ^a Forhøjet hæmatokrit ^a		

^a Se nedenstående delpunkter vedrørende yderligere oplysninger

* Se pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hyppigheden af hypoglykæmi afhang af baggrundsbehandlingen i de respektive studier og var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, som supplement til metformin, som supplement til pioglitazon med eller uden metformin, som supplement til linagliptin og metformin og som supplement til standardterapi og for en kombination af empagliflozin og metformin hos lægemiddelnaive patienter sammenholdt med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og metformin som individuelle lægemidler. En øget hyppighed blev bemærket ved administration som supplement til metformin og et sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som supplement til basal-insulin med eller uden metformin og med eller uden et sulfonylurinstof (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 %; henover det 78 uger lange studie: empagliflozin 10 mg og 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 %), og som supplement til insulin flere gange daglig (MDI) med eller uden metformin (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 %; henover det 52 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 %).

I EMPEROR hjertesvigts-studierne sås samme hyppighed af hypoglykæmi, når empagliflozin blev anvendt som tillæg til sulfonylurinstof eller insulin (empagliflozin 10 mg: 6,5 %, placebo: 6,7 %).

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

Sammenlignet med placebo som monoterapi, som supplement til metformin, som supplement til metformin og et sulfonylurinstof, som supplement til pioglitazon med eller uden metformin, som supplement til linagliptin og metformin og som supplement til standardterapi og for en kombination af empagliflozin og metformin hos lægemiddelnåive patienter sammenholdt med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og metformin som individuelle lægemidler, sås ingen stigning i hyppigheden af svær hypoglykæmi med empagliflozin. Som supplement til basal-insulin med eller uden metformin samt insulin med eller uden et sulfonylurinstof, sås en øget hyppighed af svær hypoglykæmi (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 %; henover det 78 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 %), og som supplement til insulin flere gange daglig (MDI) med eller uden metformin (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 0,5 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 %; henover det 52 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 1,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 %).

I EMPEROR hjertesvigts-studierne blev der observeret svær hypoglykæmi hos patienter med diabetes mellitus med samme frekvens, når de blev behandlet med empagliflozin og placebo som tillæg til sulfonylurinstof eller insulin (empagliflozin 10 mg: 2,2 %, placebo: 1,9 %).

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner blev indberettet hyppigere hos empagliflozinpatienter (empagliflozin 10 mg: 4,0 %, empagliflozin 25 mg: 3,9 %), sammenlignet med placebo (1,0 %). Infektionerne blev indberettet hyppigere hos empagliflozinbehandlede kvinder, sammenlignet med placebo, og forskellen i hyppighed var mindre udtalt hos mænd. Disse genitale infektioner var af let eller moderat intensitet.

I EMPEROR hjertesvigts-studierne var hyppigheden af disse infektioner mere udtalte hos patienter med diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 2,3 %, placebo: 0,8 %), end hos patienter uden diabetes mellitus (empagliflozin 10 mg: 1,7 %, placebo: 0,7 %), når de blev behandlet med empagliflozin, sammenlignet med placebo.

Der er rapporteret tilfælde af phimosis/erhvervet phimosis samtidig med genitale infektioner, og i nogle tilfælde var omskæring nødvendig.

Øget vandladning

Hyppigheden af øget vandladning (inklusive de foruddefinerede betegnelser pollakisuri, polyuri og nocturi) var større hos empagliflozinbehandlede patienter (empagliflozin 10 mg: 3,5 %, empagliflozin 25 mg: 3,3 %) end for placebo (1,4 %). Øget vandladning var for det meste af mild til moderat grad. Hyppigheden af indberettet nocturi var den samme for placebo og empagliflozin (<1 %).

I EMPEROR hjertesvigts-studierne blev der observeret en øget vandladning. Dette forekom med samme frekvens hos patienter behandlet med empagliflozin og placebo (empagliflozin 10 mg: 0,9 %, placebo 0,5 %).

Urinvejsinfektion

Den overordnede hyppighed af urinvejsinfektion var den samme hos empagliflozinbehandlede patienter, behandlet med 25 mg og placebo (7,0 % og 7,2 %) og højere for empagliflozin 10 mg (8,8 %). Ligesom for placebo blev urinvejsinfektion indberettet hyppigere for empagliflozin hos patienter med kronisk eller recidiverende urinvejsinfektion i anamnesen. Intensiteten (mild, moderat, svær) af urinvejsinfektionerne var den samme for empagliflozinbehandlede og for placebo. Urinvejsinfektion blev indberettet hyppigere hos kvinder, der blev behandlet med empagliflozin, sammenlignet med placebo, mens der ingen forskel var hos mænd.

Volumendepletering

Den overordnede hyppighed af volumendepletering (inklusive de foruddefinerede betegnelser nedsat blodtryk (ambulatorisk), nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, volumendepletering, ortostatisk hypotension og synkope) var den samme hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6 %, empagliflozin 25 mg: 0,4 %) og placebo (0,3 %). Hyppigheden af volumendepletering var forøget hos patienter på 75 år og derover, som blev behandlet med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,3 %), sammenlignet med placebo (2,1 %).

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 (øget serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; nedsat glomerulær filtrationshastighed: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). De initiale stigninger i kreatininindholdet og de initiale fald i den glomerulære filtrationshastighed hos patienter behandlet med empagliflozin var generelt forbigående under kontinuerlig behandling eller reversible efter seponering af behandlingen. I EMPA-REG OUTCOME-studiet oplevede patienterne, der blev behandlet med empagliflozin, konsistent et indledende fald i eGFR (gennemsnit: 3 ml/min/1,73 m²). Derefter blev eGFR opretholdt under vedvarende behandling. Den gennemsnitlige eGFR vendte tilbage til *baseline* efter behandlingen blev seponeret, hvilket tyder på, at akutte hæmodynamiske ændringer kan spille en rolle for disse ændringer af nyrefunktionen. Dette fænomen observeres også i EMPEROR-hjertesvigtstudier og EMPA-KIDNEY-studiet.

Forhøjede serumlipider

De gennemsnitlige procentvise stigninger ift. *baseline* for hhv. empagliflozin 10 mg og 25 mg *versus* placebo var for total kolesterol 4,9 % og 5,7 % *versus* 3,5 %, for HDL-kolesterol 3,3 % og 3,6 % *versus* 0,4 %, for LDL-kolesterol 9,5 % og 10,0 % *versus* 7,5 %, for triglycerider 9,2 % og 9,9 % *versus* 10,5 %.

Forhøjet hæmatokrit

Den gennemsnitlige hæmatokrit-ændring ift. *baseline* var 3,4 % og 3,6 % for hhv. empagliflozin 10 mg og 25 mg, sammenlignet med 0,1 % for placebo. I EMPA-REG OUTCOME-studiet returnerede hæmatokritværdierne til *baseline-niveau* efter en opfølgningsperiode på 30 dage efter behandlingsophør.

Pædiatrisk population

I DINAMO-studiet blev 157 børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes behandlet, hvoraf 52 patienter fik empagliflozin, 52 fik linagliptin og 53 fik placebo (se pkt. 5.1).

I løbet af den placebokontrollerede fase var den hyppigste bivirkning hypoglykæmi med højere samlet hyppighed for patienter i den puljede empagliflozingruppe sammenlignet med placebo (empagliflozin 10 mg og 25 mg, puljet: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Ingen af disse hændelser var alvorlige eller krævede hjælp.

Samlet set var sikkerhedsprofilen hos børn sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne med type 2-diabetes mellitus.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I kontrollerede kliniske studier viste enkeltdoser på op til 800 mg empagliflozin hos raske frivillige og gentagen administration af daglige doser på op til 100 mg empagliflozin hos patienter med type 2-diabetes ingen toksicitet. Empagliflozin øgede urinudskillelsen af glucose og førte dermed til øget urinvolumen. Den observerede forøgelse af urinvolumenet var ikke dosisafhængig og har ingen klinisk betydning. Der er ingen erfaring med doser på over 800 mg hos mennesker.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal behandling initieres, som det er hensigtsmæssigt ifølge patientens kliniske status. Fjernelse af empagliflozin ved hæmodialyse er ikke undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, Natrium-glucose co-transporter-2 (SGLT2)-hæmmere, ATC-kode: A10BK03

Virkningsmekanisme

Empagliflozin er en reversibel, yderst potent (IC_{50} på 1,3 nmol) og selektiv kompetitiv hæmmer af natrium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2). Empagliflozin hæmmer ikke andre glucosetransportproteiner med betydning for transport af glucose ind i perifere væv og er 5 000 gange mere selektiv for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportprotein med ansvar for absorption af glucose i tarmen. SGLT2 er i stort omfang udbredt i nyrerne, modsat i andre væv hvor udbredelsen er ikke-eksisterende eller meget lav. Det er, som det dominerende transportprotein, ansvarligt for reabsorption af glucose fra glomerulusfiltratet til cirkulationen. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi filtreres og reabsorberes en større mængde glucose.

Empagliflozin forbedrer den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes ved at nedsætte reabsorptionen af glucose i nyrerne. Mængden af glucose, der fjernes af nyrerne gennem denne glukuretiske mekanisme, afhænger af blodglucosekoncentrationen og GFR. Hæmning af SGLT2 hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi medfører forhøjet 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 øges udskillelsen af glucose i urinen øjeblikkeligt efter første dosis empagliflozin og er vedvarende over det 24 timer lange doseringsinterval. Den øgede udskillelse af glucose i urinen var opretholdt ved afslutningen af den 4 uger lange behandlingsperiode og var gennemsnitligt 78 g/dag. Forhøjet udskillelse af glucose i urinen medførte en øjeblikkelig nedsættelse af plasmaglukosekoncentrationerne hos patienter med type 2-diabetes.

Empagliflozin forbedrer både faste-plasmaglukosekoncentrationen og den postprandiale plasmaglukosekoncentration. Empagliflozins virkningsmekanisme er uafhængig af beta-cellefunktion og insulinsystemet, og det er medvirkende til, at risikoen for hypoglykæmi er lav. Der blev bemærket en forbedring i surrogatmarkører for beta-cellefunktion, herunder Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β). Udskillelse af glucose i urinen udløser desuden kalorietab, som er forbundet med tab af kropsfedt og vægtreduktion. Den glukosuri, der er observeret med empagliflozin, er ledsaget af diurese, som kan bidrage til en vedvarende og moderat blodtryksreduktion.

Empagliflozin nedsætter også natrium-reabsorption og øger koncentrationen af natrium i den distale tubulus. Dette kan påvirke flere fysiologiske funktioner, herunder, men ikke begrænset til: stigende

tubuloglomerulært feedback og faldende intraglomerulært tryk, hvilket sænker både hjertets *pre-* og *afterload*, nedregulerer den sympatiske aktivitet og reducerer stress på den venstre ventrikelvæg. Dette er vist ved lavere NT-proBNP-værdier, som kan have gavnlige virkninger på hjerteremodellering, fyldningstryk og diastolisk funktion, samt til bevaring af nyrestruktur og funktion. Andre virkninger såsom en øgning i hæmatokrit, en reduktion i legemsvægt og blodtryk kan bidrage yderligere til de fordelagtige virkninger på hjerte og nyre.

Klinisk virkning og sikkerhed

Type 2-diabetes mellitus

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

Glykæmisk virkning og kardiovaskulære resultater er blevet vurderet hos i alt 14 663 patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet i 12 dobbeltblinde placebokontrollerede kliniske studier med aktiv kontrol, hvoraf 9 295 fik empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 patienter; empagliflozin 25 mg: 5 130 patienter). Fem af studierne havde behandlingsvarigheder på 24 uger. I forlængelser af disse og andre studier blev patienter eksponeret for empagliflozin i op til 102 uger.

Behandling med empagliflozin som monoterapi og i kombination med metformin, pioglitazon, et sulfonylurinstof, DPP-4-hæmmere og insulin medførte klinisk relevante forbedringer i HbA1c, faste-plasma-glucose (FPG), kropsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk. Administration af empagliflozin 25 mg medførte, at en højere andel af patienterne opnåede HbA1c-mål på under 7 %, og at færre patienter havde behov for akut blodsukkerregulerende behandling, sammenlignet med empagliflozin 10 mg og placebo. Højere *baseline*-HbA1c var forbundet med en større reduktion i HbA1c. Empagliflozin som supplement til standardterapi reducerer desuden kardiovaskulær mortalitet hos patienter med type 2-diabetes og diagnosticeret kardiovaskulær sygdom.

Monoterapi

I et 24 ugers dobbeltblindet, placebo-og aktivkontrolleret studie undersøgtes empagliflozins virkning og sikkerhed som monoterapi hos behandlingsnaive patienter. Behandling med empagliflozin medførte en statistisk signifikant ($p < 0,0001$) reduktion i HbA1c sammenlignet med placebo (tabel 2) og en klinisk relevant reduktion i FPG.

I en præspecificeret analyse af patienter ($N=201$) med et *baseline*-HbA1c $\geq 8,5$ % medførte behandling en reduktion i HbA1c fra *baseline* på -1,44 % for empagliflozin 10 mg, -1,43 % for empagliflozin 25 mg og -1,04-% for sitagliptin og en stigning på 0,01 % for placebo.

I en dobbeltblindet, placebokontrolleret forlængelse af dette studie blev reduktion i HbA1c, kropsvægt og blodtryk opretholdt op til uge 76.

Tabel 2: Effekteresultater af et 24 ugers placebokontrolleret studie med empagliflozin som monoterapi^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Baseline (middelværdi)	7,91	7,87	7,86	7,85
Ændring fra baseline ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,74* (-0,90; -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med baseline-HbA1c ≥7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Kropsvægt (kg)				
Baseline (middelværdi)	78,23	78,35	77,80	79,31
Ændring fra baseline ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) ³
N	228	224	224	223
SBP (mmHg)⁴				
Baseline (middelværdi)	130,4	133,0	129,9	132,5
Ændring fra baseline ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) ³

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

² Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielt bekræftende testprocedure

³ 95 % CI

⁴ LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

*p-værdi <0,0001

Kombinationsbehandling

Empagliflozin som supplement til metformin, sulfonylurinstof, pioglitazon

Der sås statistisk signifikante ($p < 0,0001$) fald i HbA1c og kropsvægt sammenlignet med placebo (tabel 3), når empagliflozin blev givet som supplement til metformin, metformin og et sulfonylurinstof eller til pioglitazon med eller uden metformin. Der sås også klinisk relevante reduktioner i FPG, i systolisk og diastolisk blodtryk sammenlignet med placebo.

I den dobbeltblindede, placebokontrollerede forlængelse af disse studier blev reduktionen i HbA1c, kropsvægt og blodtryk bevaret op til uge 76.

Tabel 3: Effekteresultater af 24 ugers placebokontrollerede studier^a

Supplement til metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Baseline (middelværdi)	7,90	7,94	7,86
Ændring fra baseline ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Forskel fra 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 % med baseline-HbA1c ≥7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Kropsvægt (kg)			
Baseline (middelværdi)	79,73	81,59	82,21
Ændring fra baseline ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Baseline (middelværdi)	128,6	129,6	130,0
Ændring fra baseline ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Supplement til metformin og en sulfonylurinstofbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Baseline (middelværdi)	8,15	8,07	8,10
Ændring fra baseline ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Forskel fra 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 % med baseline-HbA1c ≥7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Kropsvægt (kg)			
Baseline (middelværdi)	76,23	77,08	77,50
Ændring fra baseline ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Baseline (middelværdi)	128,8	128,7	129,3
Ændring fra baseline ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
Supplement til pioglitazon +/- metforminbehandling			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168

HbA1c (%)			
Baseline (middelværdi)	8,16	8,07	8,06
Ændring fra baseline ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med baseline- HbA1c ≥7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Kropsvægt (kg)			
Baseline (middelværdi)	78,1	77,97	78,93
Ændring fra baseline ¹	0,34	-1,62	-1,47
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
SBP (mmHg)²			
Baseline (middelværdi)	125,7	126,5	126
Ændring fra baseline ¹	0,7	-3,1	-4,0
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling,

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

² Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielt bekræftende testprocedure

³ LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

* p-værdi <0,0001

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	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Baseline (middelværdi)	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 som to doser ved samtidig administration af metformin

^c Administreret som to doser

* $p \leq 0,0062$ 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			
	Placebo ⁵	Empagliflozin ⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Baseline (middel)	7,96	7,97	7,97
Ændring fra baseline 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 baseline-HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Legemsvægt (kg)³			
Baseline (middel)	82,3	88,4	84,4
Ændring fra baseline 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			
Baseline (middel)	130,1	130,4	131,0
Ændring fra baseline 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 *versus* glimepirid (op til 4 mg pr. dag), hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene, gav daglig behandling med empagliflozin en større reduktion i HbA1c (tabel 6) og en klinisk relevant reduktion i FPG sammenlignet med glimepirid. Kontinuerlig behandling med empagliflozin gav en statistisk signifikant reduktion i kropsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk og en statistisk signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmiske hændelser sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin, 24,2 % for glimepirid, $p < 0,0001$).

Tabel 6: Effekteresultater ved uge 104 i et aktivkontrolleret studie til sammenligning af empagliflozin med 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 fra glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med baseline-HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Kropsvægt (kg)		
Baseline (middelværdi)	82,52	83,03
Ændring fra baseline ¹	-3,12	1,34
Forskel fra glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
SBP (mmHg)²		
Baseline (middelværdi)	133,4	133,5
Ændring fra baseline ¹	-3,1	2,5
Forskel fra glimepirid ¹ (97,5 % CI)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

^b Op til 4 mg glimepirid

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

² LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

* 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 kontinuerlig insulinbehandling

I et 52 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som supplement til kontinuerlig insulinbehandling med eller uden samtidig metforminbehandling. Under de første 18 uger og de sidste 12 uger blev insulindosen holdt stabil, mens den blev justeret for at opnå præprandiale glucoseværdier <100 mg/dl [5,5 mmol/l] og postprandiale glucoseværdier <140 mg/dl [7,8 mmol/l] mellem uge 19 og 40.

Ved uge 18 gav empagliflozin statistisk signifikant forbedring af HbA1c sammenlignet med placebo (tabel 7).

Ved uge 52 gav behandling med empagliflozin en statistisk signifikant reduktion i HbA1c og insulinbesparelse sammenlignet med placebo samt en reduktion i FPG og kropsvægt.

Tabel 7: Effekteresultater ved 18 og 52 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin som supplement til gentagen administration af daglige doser insulin med eller uden metformin

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) ved uge 18			
Baseline (middelværdi)	8,33	8,39	8,29
Ændring fra baseline ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) ved uge 52²			
Baseline (middelværdi)	8,25	8,40	8,37
Ændring fra baseline ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med baseline-HbA1c ≥7 % ved uge 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insulindosis (IE/dag) ved uge 52²			
Baseline (middelværdi)	89,94	88,57	90,38
Ændring fra baseline ¹	10,16	1,33	-1,06
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
Kropsvægt (kg) ved uge 52²			
Baseline (middelværdi)	96,34	96,47	95,37
Ændring fra baseline ¹	0,44	-1,95	-2,04
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

² Uge 19-40: *treat-to-target* regimen for insulindosisjustering for at opnå foruddefinerede glucosemålværdier (præprandial <100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandial <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* p-værdi <0,0001

** p-værdi = 0,0003

*** p-værdi = 0,0005

p-værdi = 0,0040

Empagliflozin som supplement til basal insulin

I et 78 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som supplement til basal insulin med eller uden samtidig metformin og/eller et sulfonylurinstof. Under de første 18 uger blev insulindosen holdt stabil, mens den i de følgende 60 uger blev justeret for at opnå et FPG <110 mg/dl.

Ved uge 18 opnåedes en statistisk signifikant forbedring af HbA1c (tabel 8).

Ved 78 uger opnåedes en statistisk signifikant forbedring af HbA1c samt en insulinbesparelse sammenlignet med placebo. Desuden medførte empagliflozin et fald i FPG, kropsvægt og blodtryk.

Tabel 8: Resultater ved 18 og 78 uger i et placebokontrolleret studie af empagliflozin som supplement til basal insulin med eller uden metformin eller et sulfonylurinstof^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) ved uge 18			
Baseline (middelværdi)	8,10	8,26	8,34
Ændring fra baseline ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) ved uge 78			
Baseline (middelværdi)	8,09	8,27	8,29
Ændring fra baseline ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
Basal insulindosis (IE/dag) ved uge 78			
Baseline (middelværdi)	47,84	45,13	48,43
Ændring fra baseline ¹	5,45	-1,21	-0,47
Forskel fra placebo ¹ (97,5 % CI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) - Gennemføres ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

* p-værdi <0,0001

** p-værdi <0,025

Patienter med nedsat nyrefunktion, 52 ugers placebokontrollerede data

I et 52 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som supplement til anti-diabetisk behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion. Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduktion i HbA1c (tabel 9) og en klinisk relevant forbedring af FPG sammenlignet med placebo ved uge 24. Forbedringen i HbA1c, kropsvægt og blodtryk blev bevaret op til 52 uger.

Tabel 9: Resultater ved 24 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin hos type 2-diabetespatienter med nedsat nyrefunktion^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 til <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥30 til <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Baseline (middelværdi)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Ændring fra baseline ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Patienter (%), der opnåede HbA1c <7 % med baseline-HbA1c ≥7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Kropsvægt (kg)²					
Baseline (middelværdi)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Ændring fra baseline ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
SBP (mmHg)²					
Baseline (middelværdi)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Ændring fra baseline ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Forskel fra placebo ¹ (95 % CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS) ved brug af sidste observation føres videre (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

² Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielle bekræftende testprocedure

* p <0,0001

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 superiort i forhold til placebo med hensyn til at forhindre 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 10). Virkningen af empagliflozin på det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi) var stort set uafhængig af glykæmisk kontrol eller nyrefunktionen (eGFR), og generelt konsistent for alle eGFR-kategorier, ned til en eGFR på 30 ml/min/1,73 m² i EMPA-REG OUTCOME-studiet.

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

Tabel 10: 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)
<i>p-værdi for superioritet</i>		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)
<i>p-værdi</i>		< 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)
<i>p-værdi</i>		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)
<i>p-værdi</i>		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)
<i>p-værdi</i>		< 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

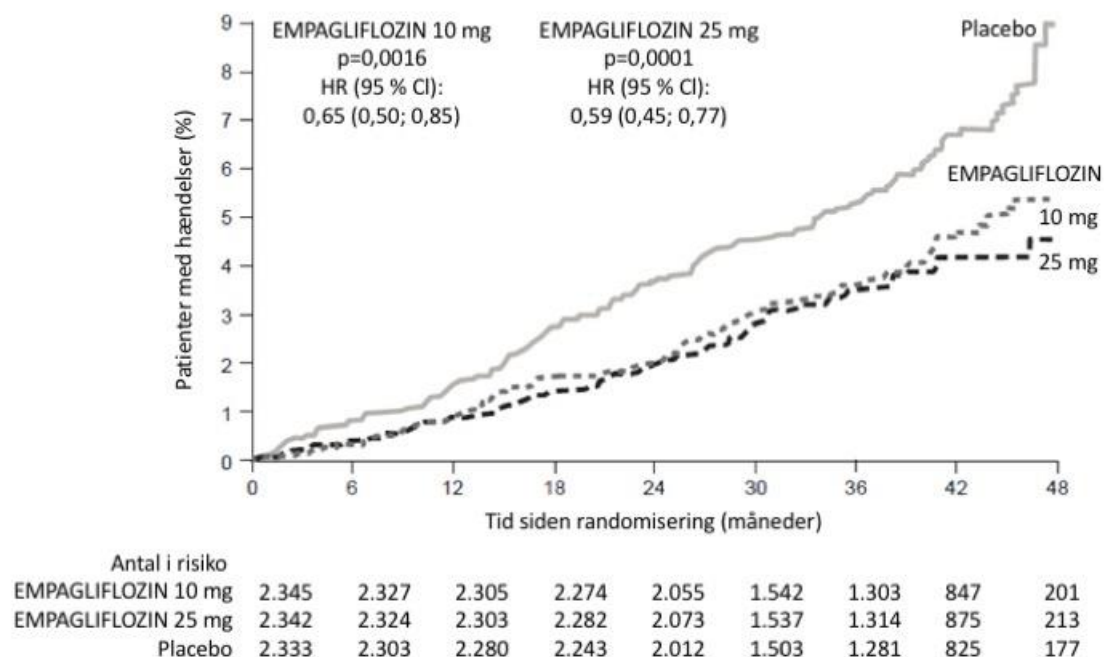
^a Behandlet sæt, dvs. patienter, der har fået mindst én dosis forsøgslægemiddel

^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



Hjertesvigt, der krævede indlæggelse

I EMPA-REG OUTCOME-studiet reducerede empagliflozin risikoen for hjertesvigt, der krævede indlæggelse, sammenlignet med placebo (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95 % CI 0,50; 0,85).

Nefropati

I EMPA-REG OUTCOME-studiet var HR 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) for tiden til den første nefropatihændelse, for empagliflozin (12,7 %) vs. placebo (18,8 %).

Desuden viste empagliflozin en højere (HR 1,82, 95 % CI 1,40; 2,37) forekomst af vedvarende normo- eller mikroalbuminuri (49,7 %) hos patienter med makroalbuminuri ved *baseline*, sammenlignet med placebo (28,8 %).

Faste-plasma-glucose

I fire placebokontrollerede studier sås middelændringer fra *baseline* i forhold til placebo i FPG på -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] for empagliflozin 10 mg og -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] for empagliflozin 25 mg sammenlignet med placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]), når empagliflozin blev givet som monoterapi eller i kombinationsbehandling til metformin, pioglitazon eller metformin plus et sulfonylurinstof. Denne virkning blev observeret efter 24 uger og opretholdt i 76 uger.

2-timers postprandial glucose

Behandling med empagliflozin som supplement til metformin eller metformin og et sulfonylurinstof medførte et klinisk relevant fald i 2 timers postprandial glucose (måltidstolerancetest) ved 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 og et sulfonylurinstof: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Patienter med høj baseline-HbA1c >10 %

I en præspecificeret puljet analyse af tre fase 3-studier gav behandling med open-label empagliflozin 25 mg hos patienter med svær hyperglykæmi (N=184, gennemsnitlig HbA1c 11,15 % ved *baseline*) en klinisk relevant reduktion i HbA1c fra *baseline* på 3,27 % i uge 24; hverken placebo eller

empagliflozin 10 mg indgik som behandlingsarme i dette studie.

Kropsvægt

I en præspecificeret puljet analyse af 4 placebokontrollerede studier gav behandling med empagliflozin en reduktion i kropsvægt (-0,24 kg for placebo, -2,04 kg for empagliflozin 10 mg og -2,26 kg for empagliflozin 25 mg) ved uge 24, som blev opretholdt op til uge 52 (-0,16 kg for placebo, -1,96 kg for empagliflozin 10 mg og -2,25 kg for empagliflozin 25 mg).

Blodtryk

I et 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed hos patienter med type 2-diabetes og højt blodtryk på forskellige antidiabetika og op til 2 antihypertensive behandlinger. Behandling med empagliflozin én gang dagligt medførte en statistisk signifikant forbedring i HbA1c og i 24 timers systolisk og diastolisk middelblodtryk bestemt ved ambulatorisk blodtryksmonitorering (tabel 11). Behandling med empagliflozin gav reduktioner i siddende SBP og DBP.

Tabel 11: Effekteresultater ved 12 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin hos patienter med type 2-diabetes og ikke-kontrolleret blodtryk^a

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

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS)

¹ LOCF, værdier efter akut blodsukkerregulerende behandling er censureret fra

² Middelværdi justeret for baseline-HbA1c, baseline-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

³ LOCF, værdier efter akut blodsukkerregulerende eller ændret antihypertensiv -behandling, er censureret fra

⁴ Middelværdi justeret for baseline-SBP, baseline-HbA1c, baseline-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

⁵ Middelværdi justeret for baseline-DBP, baseline-HbA1c, baseline-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

* p-værdi <0,0001

** p-værdi <0,001

I en præspecificeret puljet analyse af 4 placebokontrollerede studier gav behandling med empagliflozin 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) ved uge 24, som blev bevaret op til uge 52.

Hjertesvigt

Empagliflozin hos patienter med hjertesvigt og nedsat uddrivningsfraktion

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (EMPEROR-Reduced) hos 3 730 patienter med kronisk hjertesvigt (New York Heart Association [NYHA] II-IV) og nedsat uddrivningsfraktion (*left ventricular ejection fraction*, LVEF ≤ 40 %) for at evaluere virkningen og sikkerheden af empagliflozin 10 mg én gang dagligt som tillæg til standardbehandlingen for hjertesvigt. Det primære endepunkt var tid til den adjudikerede første hændelse af enten kardiovaskulær (CV) død eller indlæggelse for hjertesvigt (*hospitalisation for heart failure*, HHF). Forekomsten af adjudikeret HHF (første og tilbagevendende) og ændring i eGFR (CKD-EPI)cr-hældning fra *baseline* var inkluderet i den bekræftende test. Hjertesvigts-behandling ved *baseline* omfattede ACE-hæmmere/angiotensin-receptorblokkere/angiotensinreceptor-neprilysinhæmmer (88,3 %), betablokkere (94,7 %), mineralokortikoid-receptorantagonister (71,3 %) og diuretika (95,0 %).

I alt 1 863 patienter blev randomiseret til empagliflozin 10 mg (placebo: 1 867), og fulgt i en median på 15,7 måneder. Studiepopulationen bestod af 76,1 % mænd og 23,9 % kvinder med en gennemsnitsalder på 66,8 år (interval: 25-94 år), 26,8 % var 75 år eller derover. 70,5 % af studiepopulationen var hvide, 18,0 % var asiater og 6,9 % var sorte/afroamerikanere. Ved randomisering var 75,1 % af patienterne NYHA klasse II, 24,4 % var klasse III, og 0,5 % var klasse IV. Den gennemsnitlige LVEF var 27,5 %. Ved *baseline* var den gennemsnitlige eGFR 62,0 ml/min/1,73 m², og median U-albumin/kreatinin-ratio (*urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) var 22 mg/g. Ca. halvdelen af patienterne (51,7 %) havde en eGFR på ≥ 60 ml/min/1,73 m², 24,1 % på 45 til <60 ml/min/1,73 m², 18,6 % på 30 til <45 ml/min/1,73 m² og 5,3 % 20 til <30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin var bedre til at nedsætte risikoen for det primære sammensatte endepunkt på kardiovaskulær død eller indlæggelse for hjertesvigt, sammenlignet med placebo. Desuden reducerede empagliflozin signifikant risikoen for, at der opstod HHF (første og tilbagevendende), og reducerede signifikant hastigheden af fald i eGFR (tabel 12, figur 2).

Tabel 12: Behandlingsvirkning for det primære sammensatte endepunkt, komponenterne heraf og de to definerede sekundære endepunkter inkluderet i den præspecificerede, bekræftende test

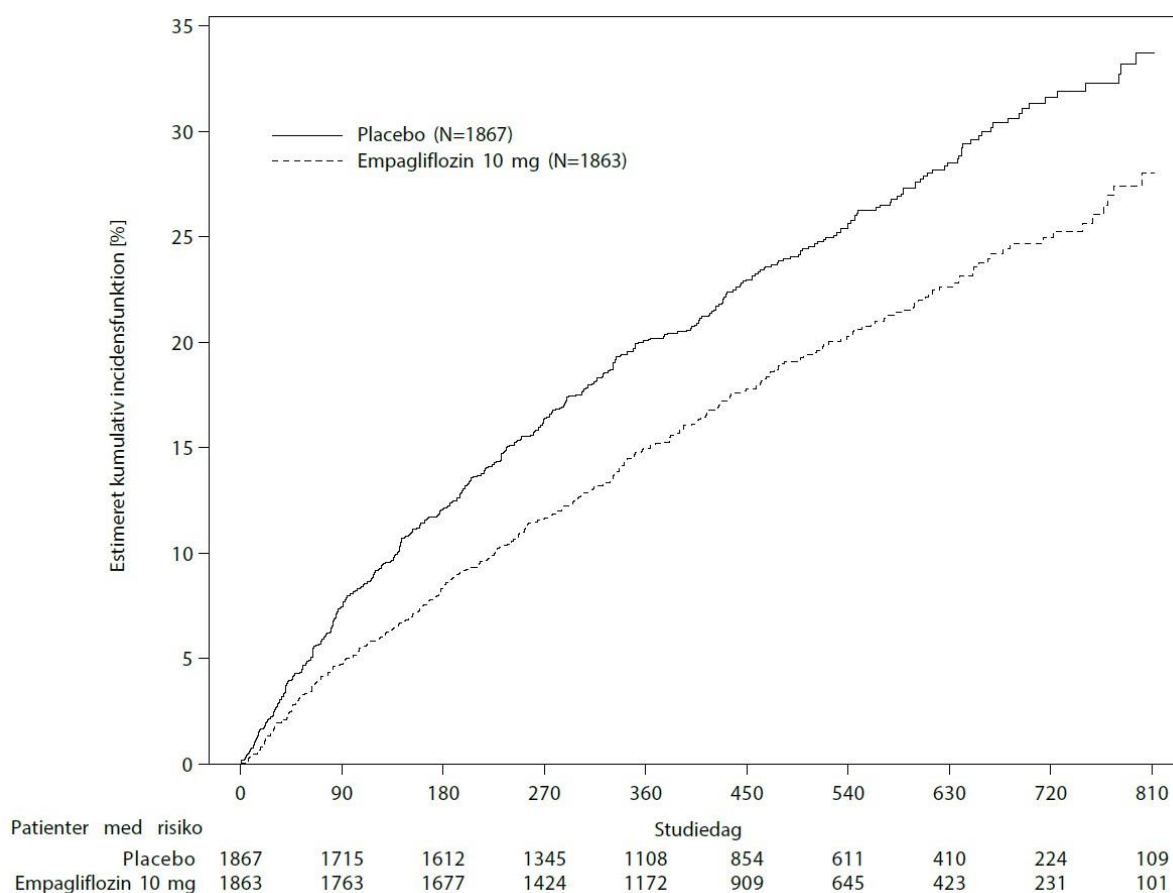
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1 867	1 863
Tid til første hændelse af kardiovaskulær (CV) død eller HHF, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)*</i>		0,75 (0,65; 0,86)
<i>p-værdi for superioritet</i>		$<0,0001$
CV død, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,92 (0,75; 1,12)
HHF (første forekomst), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,69 (0,59; 0,81)
HHF (første og tilbagevendende), N af hændelser	553	388
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)*</i>		0,70 (0,58; 0,85)
<i>p-værdi</i>		0,0003
eGFR (CKD-EPI)cr hældning**, hastighed af fald i eGFR (ml/min/1,73m²/year)	-2,28	-0,55
<i>Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI)</i>		1,73 (1,10; 2,37)
<i>p-værdi</i>		$<0,0001$

CV = kardiovaskulær, HHF = hospitalisering for hjertesvigt, eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed, CKD EPI = formel fra Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

* CV død og HHF-hændelser blev adjudikeret af en uafhængig komité til bedømmelse af kliniske hændelser, og analyseret baseret på det randomiserede sæt.

**eGFR-hældningen blev analyseret baseret på per protokol populationen. Skæringspunktet er -0,95 ml/min/1,73 m² for placebo, og -3,02 ml/min/1,73 m² for empagliflozin. Skæringspunktet repræsenterer den akutte virkning på eGFR, mens hældningen repræsenterer den langvarige virkning.

Figur 2 Tid til første hændelse af adjudikeret CV død eller HHF



Resultaterne af det primære sammensatte endepunkt var generelt konsistente med en *hazard ratio* (HR) under 1 i alle de præspecificerede undergrupper, herunder patienter med hjertesvigt, med eller uden type 2-diabetes mellitus, og med eller uden nedsat nyrefunktion (ned til en eGFR på 20 ml/min/1,73 m²).

Empagliflozin hos patienter med hjertesvigt og bevaret uddrivningsfraktion

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (EMPEROR-Preserved) hos 5 988 patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA II-IV) og bevaret uddrivningsfraktion (*left ventricular ejection fraction*, LVEF >40 %) for at evaluere virkningen og sikkerheden af empagliflozin 10 mg én gang dagligt som tillæg til standardbehandlingen. Det primære endepunkt var tid til den adjudikerede første hændelse af enten kardiovaskulær (CV) død eller indlæggelse for hjertesvigt (*hospitalisation for heart failure*, HHF). Forekomsten af adjudikeret HHF (første og tilbagevendende) og ændring i eGFR (CKD-EPI)-hældning fra *baseline* var inkluderet i den bekræftende test. *Baseline*-behandling omfattede ACE-hæmmere/angiotensin-receptorblokkere/angiotensinreceptor-neprilysinhæmmer (80,7 %), betablokkere (86,3 %), mineralokortikoid-receptorantagonister (37,5 %) og diuretika (86,2 %).

I alt 2 997 patienter blev randomiseret til empagliflozin 10 mg (placebo: 2 991), og fulgt i en median på 26,2 måneder. Studiepopulationen bestod af 55,3 % mænd og 44,7 % kvinder med en gennemsnitsalder på 71,9 år (interval: 22-100 år), 43,0 % var 75 år eller derover. 75,9 % af studiepopulationen var hvide, 13,8 % var asiater og 4,3 % var sorte/afroamerikanere. Ved randomisering var 81,5 % af patienterne NYHA klasse II, 18,1 % var klasse III, og 0,3 % var klasse IV. EMPEROR-Preserved-studiepopulationen inkluderede patienter med en LVEF på <50 %

(33,1 %), med en LVEF på 50 til <60 % (34,4 %) og en LVEF på ≥ 60 % (32,5 %). Ved *baseline* var den gennemsnitlige eGFR 60,6 ml/min/1,73 m², og median U-albumin/kreatinin-ratio (*urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) var 21 mg/g. Ca. halvdelen af patienterne (50,1 %) havde en eGFR på ≥ 60 ml/min/1,73 m², 26,1 % på 45 til <60 ml/min/1,73 m², 18,6 % på 30 til <45 ml/min/1,73 m² og 4,9 % 20 til <30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin var bedre til at nedsætte risikoen for det primære sammensatte endepunkt på kardiovaskulær død eller indlæggelse for hjertesvigt, sammenlignet med placebo. Desuden reducerede empagliflozin signifikant risikoen for, at der opstod HHF (første og tilbagevendende), og reducerede signifikant hastigheden af fald i eGFR (tabel 13, figur 3).

Tabel 13: Behandlingsvirkning for det primære sammensatte endepunkt, komponenterne heraf og de to definerede sekundære endepunkter inkluderet i den præspecificerede, bekræftende test

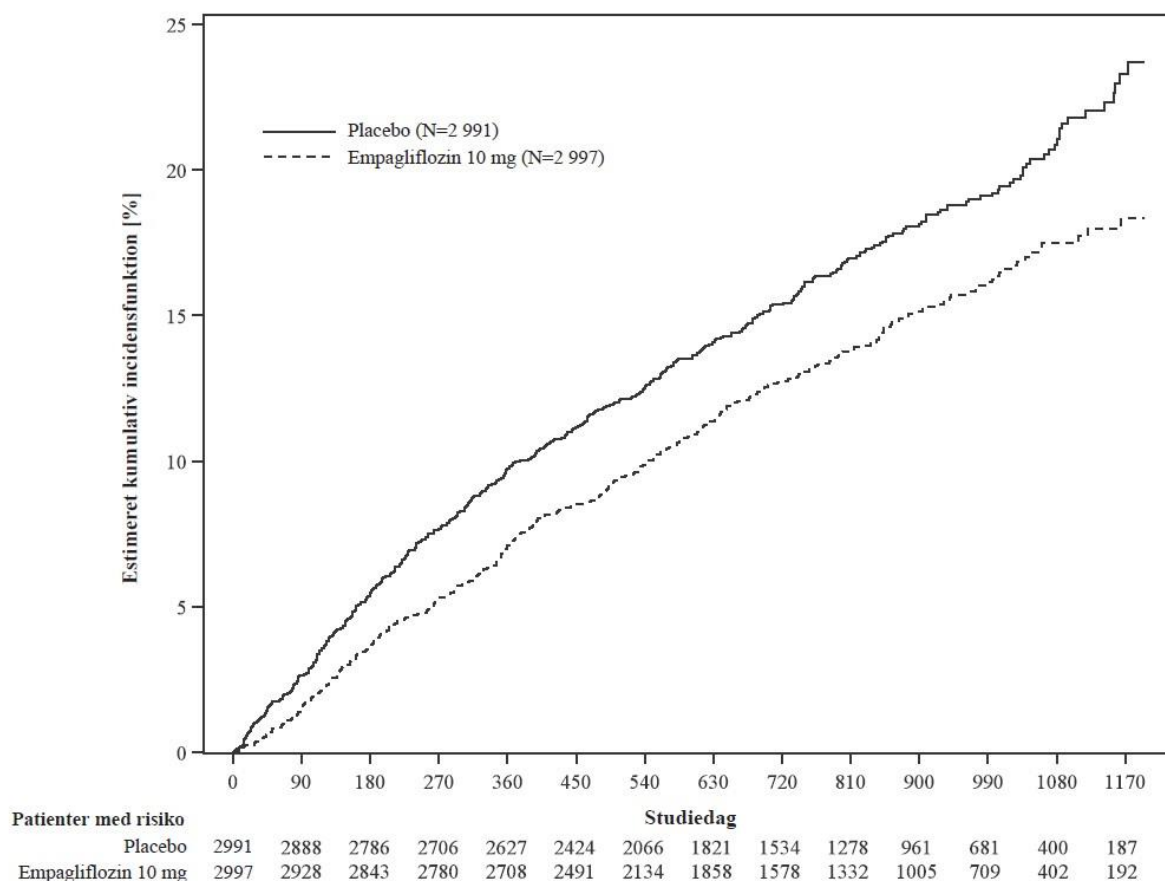
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	2 991	2 997
Tid til første hændelse af kardiovaskulær (CV) død eller HHF, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)*</i>		0,79 (0,69; 0,90)
p-værdi for superioritet		0,0003
CV død, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,91 (0,76; 1,09)
HHF (første forekomst), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)</i>		0,71 (0,60; 0,83)
HHF (første og tilbagevendende), N af hændelser	541	407
<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % CI)*</i>		0,73 (0,61; 0,88)
p-værdi		0,0009
eGFR (CKD-EPI)cr hældning**, hastighed af fald i eGFR (ml/min/1,73m²/year)	-2,62	-1,25
<i>Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI)</i>		1,36 (1,06; 1,66)
p-værdi		< 0,0001

CV = kardiovaskulær, HHF = hospitalisering for hjertesvigt, eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed, CKD EPI = formel fra Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

* CV død og HHF-hændelser blev adjudikeret af en uafhængig komité til bedømmelse af kliniske hændelser, og analyseret baseret på det randomiserede sæt.

**eGFR-hældningen blev analyseret baseret på per protokol populationen. Skæringspunktet er -0,18 ml/min/1,73 m² for placebo, og -3,02 ml/min/1,73 m² for empagliflozin. Skæringspunktet repræsenterer den akutte virkning på eGFR, mens hældningen repræsenterer den langvarige virkning.

Figur 3 Tid til første hændelse af adjudikeret CV død eller HHF



Resultaterne af det primære sammensatte endepunkt var konsistente i hver af de præspecificerede undergrupper kategoriseret ved f.eks. LVEF, diabetes-status eller nedsat nyrefunktion (ned til en eGFR på 20 ml/min/1,73 m²).

Kronisk nyresygdom

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af empagliflozin 10 mg én gang dagligt (EMPA-KIDNEY) hos 6 609 patienter med kronisk nyresygdom (eGFR ≥ 20 - <45 ml/min/1,73 m² eller eGFR ≥ 45 - <90 ml/min/1,73 m² med U-albumin/kreatininratio (UACR) ≥ 200 mg/g) til vurdering af hjerte-nyre-resultaterne som tillæg til standardbehandlingen. Det primære endepunkt var tid til første forekomst af progression af nyresygdom (vedvarende ≥ 40 % fald i eGFR fra randomiseringen, vedvarende eGFR <10 ml/min/1,73 m², terminal nyresygdom eller nyredød) eller kardiovaskulær død. Første forekomst af indlæggelse for hjertesvigt eller kardiovaskulær (CV) død, indlæggelse af alle årsager (første og tilbagevendende) og mortalitet af alle årsager var inkluderet i den bekræftende test. *Baseline*-behandling omfattede anvendelse af en RAS-hæmmer (85,2 % ACE-hæmmer eller angiotensin-receptorblokker).

Der blev randomiseret i alt 3 304 patienter til empagliflozin 10 mg (placebo: 3 305), som blev fulgt i en medianperiode på 24,3 måneder. Studiepopulationen bestod af 66,8 % mænd og 33,2 % kvinder med en gennemsnitlig alder på 63,3 år (interval: 18-94 år), 23,0 % var 75 år eller ældre. 58,4 % af studiepopulationen var hvide, 36,2 % asiater og 4,0 % sorte/afroamerikanere.

Ved *baseline* var middel eGFR 37,3 ml/min/1,73 m², 21,2 % patienter havde en eGFR på ≥ 45 ml/min/1,73 m², 44,3 % 30 til <45 ml/min/1,73 m² og 34,5 % <30 ml/min/1,73 m², herunder 254 patienter med en eGFR <20 ml/min/1,73 m². Den mediane UACR var 329 mg/g, 20,1 % patienter havde en UACR <30 mg/g, 28,2 % havde en UACR på 30 til ≤ 300 mg/g og 51,7 % havde en UACR >300 mg/g; 41,1 % af patienterne havde en UACR <200 mg/g. Primære årsager til kronisk

nyresygdom (CKD) var diabetisk nefropati/diabetisk nyresygdom (31 %), glomerulær sygdom (25 %), hypertensiv/renovaskulær sygdom (22 %) og andet/ukendt (22 %).

Empagliflozin var bedre til at nedsætte risikoen for det primære sammensatte endepunkt med progression af nyresygdom eller kardiovaskulær død, sammenlignet med placebo (se tabel 14). Desuden nedsatte empagliflozin signifikant risikoen for indlæggelse af alle årsager (første og tilbagevendende).

Tabel 14: Behandlingsvirkning for det primære sammensatte endepunkt og definerede sekundære endepunkter inkluderet i den præspecificerede, bekræftende test og dens komponenter

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3 305	3 304
Tid til den første forekomst af progression af nyresygdom (vedvarende ≥ 40 % fald i eGFR fra randomiseringen, vedvarende eGFR < 10 ml/min/1,73 m², terminal nyresygdom* (ESKD) eller nyredød) eller kardiovaskulær (CV) død, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (99,83 % CI)		0,72 (0,59; 0,89)
p-værdi for superioritet		<0,0001
Vedvarende ≥ 40 % fald i eGFR fra randomiseringen, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,70 (0,61; 0,81)
p-værdi		<0,0001
ESKD* eller vedvarende eGFR < 10 ml/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,69 (0,56; 0,84)
p-værdi		0,0003
Nyredød, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		
p-værdi		
Kardiovaskulær (CV) død, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,84 (0,60; 1,19)
p-værdi		0,3366
ESKD eller CV død, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (95 % CI)		0,73 (0,59; 0,89)
p-værdi		0,0023
Forekomst af indlæggelse af alle årsager (første og tilbagevendende), N af hændelser	1 895	1 611
<i>Hazard ratio</i> vs. placebo (99,03 % CI)		0,86 (0,75; 0,98)
p-værdi		0,0025

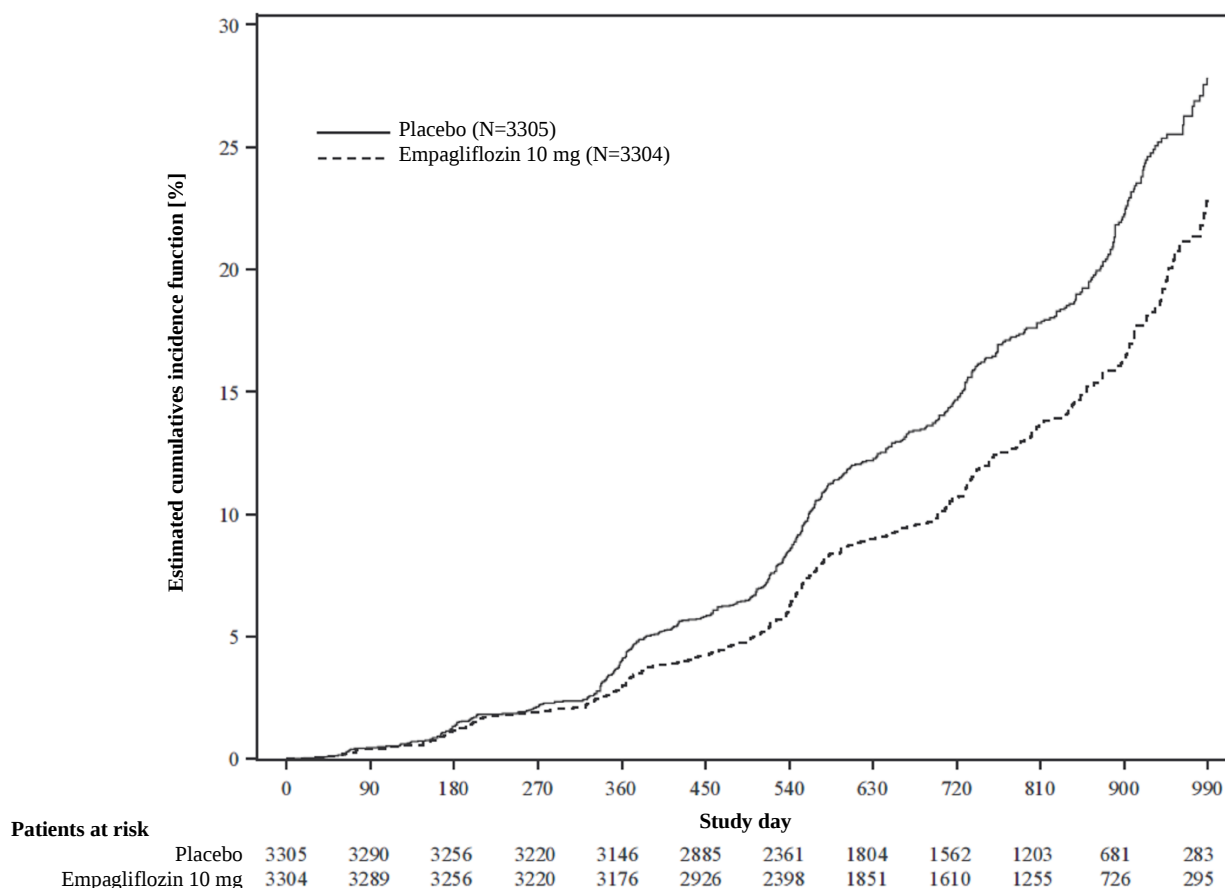
CV = kardiovaskulær, HHF = hospitalisering for hjertesvigt, eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed

* Terminal nyresygdom (ESKD) defineres som påbegyndelsen af vedligeholdelsesdialyse eller modtagelse af en nyretransplantation.

** Der var for få hændelser med nyredød til at kunne beregne en pålidelig *hazard ratio*.

Foruddefineret som en af de to ophørskriterier i den forudplanlagte interimanalyse.

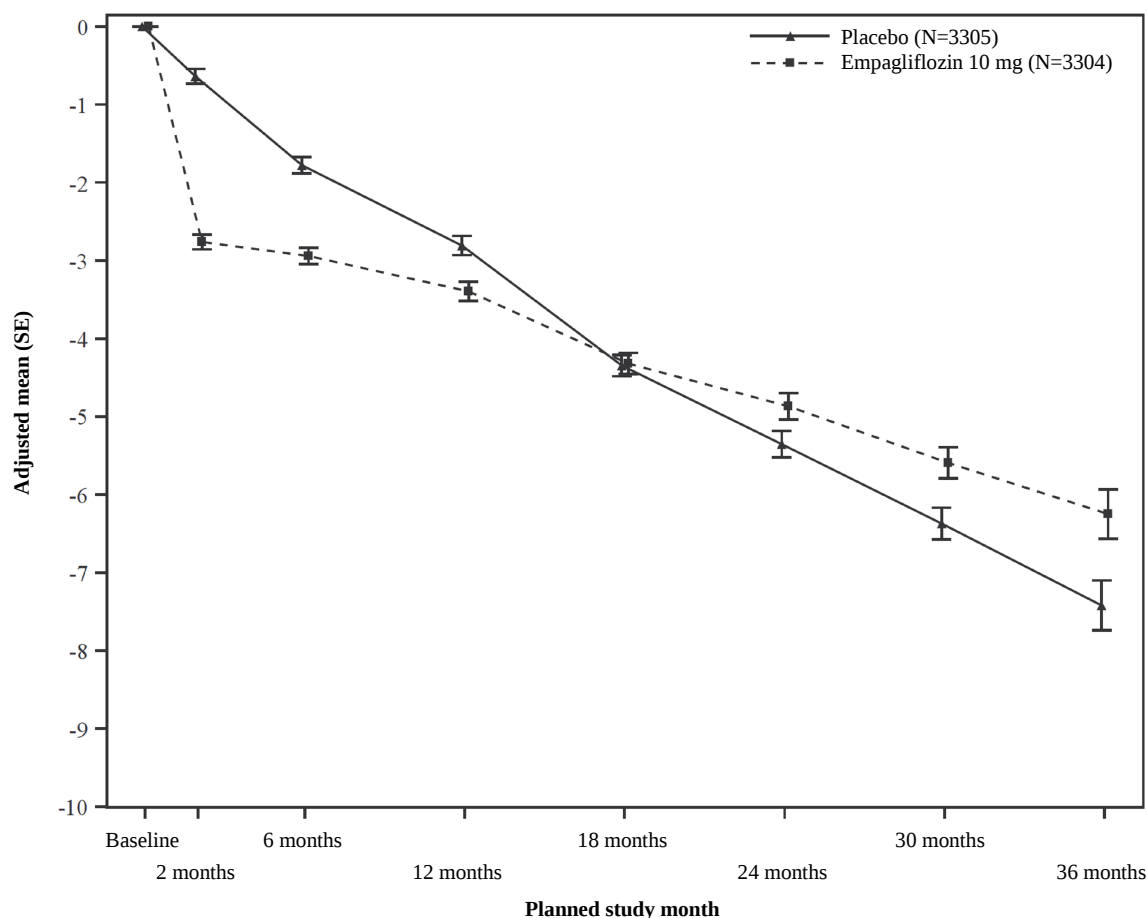
Figur 4 Tid til første hændelse af progression af nyresygdom eller adjudikeret CV død, estimeret, kumulativ incidensfunktion



Resultaterne af det primære sammensatte endepunkt var generelt konsistente i hver af de præspecifiserede undergrupper, herunder eGFR-kategorier, underliggende årsag til nyresygdom, diabetes-status eller samtidig brug af RAS-hæmmere. Behandlingsfordele var mere tydelige hos patienter med høje niveauer af UACR.

I løbet af behandlingen var fald i eGFR over tid langsommere i empagliflozingruppen, sammenlignet med placebogruppen (figur 5). Empagliflozin forsinkede den årlige hastighed af fald i eGFR sammenlignet med placebo med 1,37 ml/min/1,73 m²/år (95 % CI 1,16; 1,59), baseret på en præspecifiseret analyse af alle eGFR-målinger taget fra besøget i måned to til det endelige opfølgingsbesøg. Patienter behandlet med empagliflozin oplevede et indledende fald i eGFR, som stabiliseres mod *baseline* efter seponering af behandlingen som påvist i adskillige studier med empagliflozin, hvilket understøtter, at hæmodynamiske ændringer spiller en rolle i de akutte virkninger af empagliflozin på eGFR.

Figur 5 Ændring i eGFR over tid*



*eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) MMRM-resultater over tid – randomiseret sæt.

Pædiatrisk population

Type 2-diabetes mellitus

Den kliniske sikkerhed og virkning af empagliflozin (10 mg med en mulig dosisøgning til 25 mg) og linagliptin (5 mg) én gang dagligt er blevet undersøgt hos børn og unge i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus i et placebokontrolleret studie (DINAMO) over 26 uger, med en sikkerhedsforlængelsesperiode på op til 52 uger. Baggrundsbehandlinger som tillæg til kost og motion omfattede metformin (51 %), en kombination af metformin og insulin (40,1 %), insulin (3,2 %) eller ingen behandling (5,7 %).

Den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c ved uge 26 mellem empagliflozin (N = 52) og placebo (N = 53) på -0,84 % var af klinisk betydning og statistisk signifikant (95 % CI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Desuden førte behandling med empagliflozin versus placebo til en klinisk betydelig justeret gennemsnitlig ændring i FPG på -35,2 mg/dl (95 % CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)].

Hjertesvigt og kronisk nyresygdom

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Jardiance i alle undergrupper af den pædiatriske population med hjertesvigt og ved behandling af kronisk nyresygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Empagliflozins farmakokinetik er udførligt undersøgt hos raske frivillige og hos type

2-diabetespatienter. Efter oral administration absorberedes empagliflozin hurtigt, og peak-plasmakonzentrationer forekom med en median $t_{\max}$ på 1,5 time efter dosering. Derefter faldt plasmakonzentrationerne på en bifasisk måde med en hurtig fordelingsfase og en relativ langsom terminalfase. Middel-AUC for plasma i steady state og $C_{\max}$ var 1 870 nmol x time/l og 259 nmol/l for empagliflozin 10 mg én gang dagligt og 4 740 nmol x time/l og 687 nmol/l for empagliflozin 25 mg og én gang dagligt. Systemisk eksponering af empagliflozin steg på en dosisproportional måde. De farmakokinetiske parametre for empagliflozin ved enkelt dosering og i steady state var de samme, hvilket tyder på en lineær farmakokinetik i forhold til tid. Der var ingen klinisk relevante forskelle i empagliflozins farmakokinetik mellem raske frivillige og patienter med type 2-diabetes.

Administration af empagliflozin 25 mg efter indtagelse af et fedt- og kalorierigt måltid resulterede i en lidt lavere eksponering. AUC faldt med ca. 16 % og $C_{\max}$ med ca. 37 % sammenlignet med faste. Den observerede virkning af mad på empagliflozins farmakokinetik blev ikke betragtet som værende klinisk relevant, og empagliflozin kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen i steady state blev anslået til at være 73,8 l baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Efter administration af en oral [^{14}C]-empagliflozinopløsning til raske frivillige var fordelingen til røde blodceller ca. 37 % og plasmaproteinbindingen var 86 %.

Biotransformation

Der blev ikke påvist nogen større metabolitter af empagliflozin i humant plasma, og de hyppigste metabolitter var tre glucuronidkonjugater (2-, 3- og 6-O-glucuronid). Den systemiske eksponering for de enkelte metabolitter var mindre end 10 % af det samlede lægemiddelrelaterede materiale. *In vitro*-forsøg tyder på, at den primære metaboliseringsvej for empagliflozin hos mennesker er glucuronidering ved uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Elimination

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse blev den tilsyneladende terminale halveringstid for elimination anslået til at være 12,4 timer, og tilsyneladende oral clearance var 10,6 l/time. Variabiliteten mellem patienter og restvariabiliteten for oral clearance af empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Ved dosering én gang dagligt blev steady state med hensyn til plasmakonzentrationer af empagliflozin nået efter den femte dosis. I overensstemmelse med halveringstiden blev der observeret 22 % akkumulering med hensyn til plasma-AUC i steady state. Efter administration af en oral dosis [^{14}C]-empagliflozin til raske frivillige blev ca. 96 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet udskilt i fæces (41 %) eller urin (54 %). Hovedparten af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, var uforandret lægemiddelstof og ca. halvdelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i urin, var uforandret lægemiddelstof.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild, moderat eller svær nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} < 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og patienter med nyresvigt/terminal nyresygdom (ESKD) steg empagliflozins AUC med henholdsvis ca. 18 %, 20 %, 66 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Peak-plasmakonzentrationer af empagliflozin var de samme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og nyresvigt/ESKD sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Peak-plasmakonzentrationer af empagliflozin var omtrent 20 % højere hos patienter med mild og svær nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Den farmakokinetiske populationsanalyse viste, at oralt administreret empagliflozins tilsyneladende clearance faldt med et fald i eGFR , der førte til øget lægemiddeleksponering.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild, moderat og svær nedsat leverfunktion ifølge Child-Pugh-klassifikationen steg empagliflozins AUC med 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)

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde BMI ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins farmakokinetik. I denne analyse blev AUC anslået til at være henholdsvis 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos patienter med et BMI på 30, 35 og 45 kg/m² sammenlignet med patienter med et BMI på 25 kg/m².

Køn

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde køn ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins farmakokinetik.

Etnisk oprindelse

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev AUC anslået 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

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde alder ingen klinisk relevant indvirkning 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.

Et pædiatrisk fase III-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken (HbA1c-ændring fra *baseline*) for empagliflozin 10 mg med en mulig dosisøgning til 25 mg hos børn og unge i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus. Samlet set var det observerede eksponering/respons-forhold sammenligneligt hos voksne og børn og unge. Oral administration af empagliflozin førte til en eksponering inden for det observerede interval hos voksne patienter.

De observerede geometriske minimumskoncentrationer og geometriske gennemsnitskoncentrationer 1,5 timer efter administration ved steady state var 26,6 nmol/l og 308 nmol/l med empagliflozin 10 mg én gang dagligt og 67,0 nmol/l og 525 nmol/l med empagliflozin 25 mg én gang dagligt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

I langsigtede toksicitetsstudier hos gnavere og hunde blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer, der var større end eller lig med 10 gange den kliniske dosis empagliflozin. Toksiciteten stemte for det meste overens med sekundær farmakologi med relation til tab af glucose via urin og elektrolytubalancer, herunder nedsat kropsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisme og gluconeogenese, urinforandringer som for eksempel polyuri og glucosuri og mikroskopiske forandringer, herunder mineralisering i nyrene og visse bløddele og vaskulære væv. Den mikroskopiske evidens for virkningerne af overdreven farmakologi på nyrene, der blev observeret hos visse arter, omfattede tubulær dilatation og mineralisering i tubuli og pelvis 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-årigt carcinogenicitetsstudie 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 den mesenteriske lymfekirtel 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 testes blev observeret med en højere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og derved, 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 de har relevans for mennesker.

Empagliflozin øgede ikke forekomsten af tumorer hos hunmus ved 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. Disse tumorer virkningsmekanisme afhænger af hanmusens naturlige disponering for nyrepatologi og en metabolisk signalvej, der ikke afspejler menneskers. Hanmusenes nyretumorer betragtes ikke som værende relevante for mennesker.

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

I præ- og postnatale toksicitetsstudier hos rotter blev der observeret 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 lig med den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Relevansen af dette fund for mennesker er uvis.

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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrium
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talcum
Macrogol (400)
Jernoxid, gul (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 enkeltdosisblister af PVC/aluminium.

Pakningsstørrelser på 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 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
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Jardiance 10 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2014

Dato for seneste fornyelse: 14. februar 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grækenland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 10 mg filmovertukne tabletter
empagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmovertukne tabletter
10 x 1 filmovertukne tabletter
14 x 1 filmovertukne tabletter
28 x 1 filmovertukne tabletter
30 x 1 filmovertukne tabletter
60 x 1 filmovertukne tabletter
70 x 1 filmovertukne tabletter
90 x 1 filmovertukne tabletter
100 x 1 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/930/010 7 x 1 tabletter
EU/1/14/930/011 10 x 1 tabletter
EU/1/14/930/012 14 x 1 tabletter
EU/1/14/930/013 28 x 1 tabletter
EU/1/14/930/014 30 x 1 tabletter
EU/1/14/930/015 60 x 1 tabletter
EU/1/14/930/016 70 x 1 tabletter
EU/1/14/930/017 90 x 1 tabletter
EU/1/14/930/018 100 x 1 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jardiance 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blistere (perforerede)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 10 mg tabletter
empagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 25 mg filmovertukne tabletter
empagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 filmovertukne tabletter
10 x 1 filmovertukne tabletter
14 x 1 filmovertukne tabletter
28 x 1 filmovertukne tabletter
30 x 1 filmovertukne tabletter
60 x 1 filmovertukne tabletter
70 x 1 filmovertukne tabletter
90 x 1 filmovertukne tabletter
100 x 1 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/930/001 7 x 1 tabletter
EU/1/14/930/002 10 x 1 tabletter
EU/1/14/930/003 14 x 1 tabletter
EU/1/14/930/004 28 x 1 tabletter
EU/1/14/930/005 30 x 1 tabletter
EU/1/14/930/006 60 x 1 tabletter
EU/1/14/930/007 70 x 1 tabletter
EU/1/14/930/008 90 x 1 tabletter
EU/1/14/930/009 100 x 1 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jardiance 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blistere (perforerede)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 25 mg tabletter
empagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Jardiance 10 mg filmoovertrukne tabletter

Jardiance 25 mg filmoovertrukne tabletter

empagliflozin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jardiance
3. Sådan skal du tage Jardiance
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Jardiance indeholder det aktive stof empagliflozin.

Jardiance tilhører en gruppe lægemidler, der hedder natrium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere.

Anvendelse

Type 2-diabetes mellitus

- Jardiance bruges til at behandle voksne og børn i alderen 10 år og ældre med type 2-diabetes, når diæt og motion alene ikke er tilstrækkelig.
- Jardiance kan bruges som det eneste diabeteslægemiddel hos patienter, der ikke tåler metformin (et andet diabeteslægemiddel).
- Jardiance kan også bruges sammen med andre lægemidler mod diabetes – enten lægemidler, der tages gennem munden eller gives som indsprøjtning, herunder insulin.

Jardiance virker ved at blokere SGLT2-proteinet i nyrerne. Dette får blodsukkeret (glucose) til at blive fjernet med urinen. Derved sænker Jardiance mængden af sukker i blodet.

Dette lægemiddel kan også hjælpe med at forhindre hjertesygdom hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Det er vigtigt, at du fortsætter med din diæt- og motionsplan, som din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken har anvist.

Hjertesvigt

- Jardiance bruges til at behandle hjertesvigt hos voksne patienter med symptomer, der skyldes en svækket hjertefunktion.

Kronisk nyresygdom

- Jardiance bruges til at behandle kronisk nyresygdom hos voksne patienter.

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en sygdom, der skyldes både dine gener og din livsstil. Hvis du har type 2-diabetes, danner din bugspytkirtel ikke insulin nok til at kontrollere dit blodsukker, og din krop kan ikke udnytte sin egen insulin effektivt. Det medfører et for højt sukkerindhold i dit blod, som kan give helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og dårligt blodomløb i dine lemmer.

Hvad er hjertesvigt?

Hjertesvigt opstår, når hjertet er for svagt eller for stift, og ikke kan virke ordentligt. Dette kan føre til alvorlige medicinske problemer, og behov for hospitalsbehandling. De mest almindelige symptomer på hjertesvigt er en følelse af åndenød, følelse af træthed eller meget træt hele tiden, og hævede ankler.

Jardiance hjælper med at beskytte dit hjerte mod at blive svagere, og forbedrer dine symptomer.

Hvad er kronisk nyresygdom?

Kronisk nyresygdom er en langvarig tilstand. Den kan forårsages af andre sygdomme som diabetes og højt blodtryk, men også af dit eget immunsystem, der angriber nyrerne. Når du har kronisk nyresygdom, kan dine nyrer gradvist miste evnen til at rense og filtrere blodet korrekt. Dette kan føre til alvorlige medicinske problemer som hævede ben, hjertesvigt eller behov for behandling på hospitalet.

Jardiance hjælper med at beskytte dine nyrer mod at miste deres funktion.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jardiance

Tag ikke Jardiance

- hvis du er allergisk over for empagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Jardiance (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt straks lægen eller det nærmeste hospital:

Ketoacidose

- hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, at din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en unormal lugt fra din urin eller sved, skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital. Disse symptomer kan være tegn på ketoacidose – en alvorlig og somme tider livstruende komplikation, du kan få som følge af forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen eller blodet, målt ved laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle ketoacidose kan være øget ved længerevarende faste, stort alkoholforbrug, dehydrering, pludselig nedsættelse af insulindosis eller et større behov for insulin på grund af et større kirurgisk indgreb eller alvorlig sygdom.

Hvis du har mistanke om, at du har ketoacidose, skal du straks kontakte lægen eller det nærmeste hospital og holde op med at tage dette lægemiddel, indtil du har fået yderligere rådgivning fra lægen.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel og under behandlingen:

- hvis du har type 1-diabetes. Denne type opstår som regel, når du er ung, hvis din krop slet ikke danner insulin. Du må ikke tage Jardiance, hvis du har type 1-diabetes.
- hvis du har alvorlige nyreproblemer. Lægen kan begrænse din dosis til 10 mg én gang dagligt, eller bede dig om at tage et andet lægemiddel (se også punkt 3, ”Sådan skal du tage Jardiance”).
- hvis du har alvorlige leverproblemer. Din læge vil måske sige, at du skal tage et andet lægemiddel.
- hvis du har risiko for væskemangel (dehydrering), for eksempel:

- hvis du kaster op, har diarré eller har feber, eller hvis du ikke kan spise eller drikke
- hvis du tager lægemidler, der øger urinproduktionen (diuretika) eller sænker blodtrykket
- hvis du er 75 år eller ældre.

Tegn på dehydrering er anført i afsnit 4 under ”dehydrering”. Din læge vil måske sige, at du skal holde op med at tage Jardiance, indtil du er blevet rask, for at forhindre at du mister for meget kropsvæske. Spørg om hvordan du kan forebygge dehydrering.

- hvis du har en alvorlig nyre- eller urinvejsinfektion med feber. Din læge vil måske sige, at du skal holde op med at tage Jardiance, indtil du er blevet rask.

Kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være et tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.

Fodpleje

Som det gælder for alle diabetespatienter, er det vigtigt, at du kontrollerer dine fødder regelmæssigt og følger alle råd vedrørende fodpleje, som du får af sundhedspersonalet.

Nyrefunktion

Du skal have kontrolleret dine nyrer, før du begynder at tage dette lægemiddel, og mens du tager det.

Uringlucose

På grund af den måde dette lægemiddel virker på, vil prøver for sukker i urinen være positive, mens du tager lægemidlet.

Børn og unge

Jardiance kan anvendes til børn i alderen 10 år og ældre til behandling af type 2-diabetes. Der foreligger ingen data hos børn under 10 år.

Jardiance bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år til behandling af hjertesvigt eller til behandling af kronisk nyresygdom, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Jardiance

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det er vigtigt at fortælle lægen:

- hvis du tager lægemidler, der øger urinproduktionen (diuretika). Din læge vil måske sige, at du skal holde op med at tage Jardiance. De mulige tegn på, at du mister for meget væske fra kroppen, er anført i afsnit 4.
- hvis du tager andre lægemidler, der sænker blodsukkeret, som for eksempel insulin eller et “sulfonylurinstof”. Din læge vil måske sænke din dosis af disse lægemidler for at forhindre, at dit blodsukker bliver for lavt (hypoglykæmi).
- hvis du tager lithium, fordi Jardiance kan sænke niveauet af lithium i dit blod.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage Jardiance, hvis du er gravid. Det er ukendt, om Jardiance er skadeligt for det ufødte barn. Du må ikke tage Jardiance, hvis du ammer. Det er ukendt, om Jardiance går over i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Jardiance påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis du tager Jardiance i kombination med lægemidler, der hedder sulfonylurinstoffer, eller med insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), og det kan give symptomer som rysteture,

svedtendens og synsforstyrrelser, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel, mens du tager Jardiance.

Jardiance indeholder lactose

Jardiance indeholder lactose (mælkesukker). Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

Jardiance indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Jardiance

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

- Den anbefalede dosis af Jardiance er én 10 mg tablet én gang dagligt. Hvis du har type 2-diabetes mellitus, vil din læge afgøre, om din dosis skal øges til 25 mg én gang dagligt, hvis det er nødvendigt for at hjælpe med at kontrollere dit blodsukker.
- Din læge vil måske begrænse din dosis til 10 mg én gang dagligt, hvis du har et nyreproblem.
- Din læge vil ordinere den styrke, der passer til dig. Du må ikke ændre din dosis, medmindre din læge har sagt, at du skal.

Sådan skal du tage medicinen

- Synk tabletten hel med vand.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Du kan tage tabletten på et hvilket som helst tidspunkt på dagen. Prøv imidlertid at tage den på samme tid hver dag. Det vil gøre det nemmere for dig at huske at tage den.

Hvis du har type 2-diabetes mellitus kan din læge ordinere Jardiance sammen med anden diabetesbehandling. For at få den bedste virkning skal alle lægemidler tages, som foreskrevet af lægen.

Hensigtsmæssig diæt og motion hjælper din krop med at forbruge blodsukkeret bedre. Det er vigtigt, at du overholder det diæt- og motionsprogram, som din læge har anbefalet, mens du tager Jardiance.

Hvis du har taget for meget Jardiance

Kontakt straks en læge, hvis du har taget for meget Jardiance. Tag medicinpakningen med.

Hvis du har glemt at tage Jardiance

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en tablet, afhænger af, hvor lang tid der er til din næste dosis.

- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis, skal du tage Jardiance, så snart du kommer i tanker om det. Derefter skal du tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis, så spring den glemte dosis over. Derefter skal du tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Jardiance

Du må ikke holde op med at tage Jardiance uden først at have rådført dig med din læge, medmindre du har mistanke om, at du har ketoacidose (se ”Ketoacidose” under ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Hvis du har type 2-diabetes mellitus, kan blodsukkerniveauet stige, hvis du holder op med at tage Jardiance.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks læge eller nærmeste hospital, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Alvorlig allergisk reaktion, ses ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)

Mulige tegn på alvorlig allergisk reaktion kan omfatte:

- hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, der kan føre til åndedrætsbesvær eller besvær ved synkning.

Ketoacidose, ses ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)

Følgende symptomer er tegn på ketoacidose (se også afsnit 2, "Advarsler og forsigtighedsregler"):

- forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- udtalt tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en unormal lugt fra din urin eller sved.

Disse symptomer kan forekomme uanset blodsukkerniveau. Lægen kan beslutte at standse din behandling med Jardiance midlertidigt eller permanent.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du bemærker følgende bivirkninger:

For lavt blodsukker (hypoglykæmi), ses meget almindeligt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Hvis du tager Jardiance sammen med andre lægemidler, der kan give for lavt blodsukker, som for eksempel et sulfonylurinstof eller insulin, har du højere risiko for at få for lavt blodsukker. Tegnene på for lavt blodsukker kan omfatte:

- rysteture, svedtendens, ængstelse eller forvirring, hurtig hjerterytme
- overdreven sult, hovedpine

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle for lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du mærker et eller flere af ovenstående tegn. Hvis du får symptomer på for lavt blodsukker, skal du spise druesukker eller et sukkerrigt mellemmåltid eller drikke frugtjuice. Mål dit blodsukker, hvis det er muligt, og hvil dig.

Urinvejsinfektion, ses almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)

Tegnene på urinvejsinfektion er:

- en sviende fornemmelse ved vandladning
- urin, der ser uklar ud
- smerter i bækkenet eller midt på ryggen (når nyrerne er påvirket)

Stærk vandladningstrang eller hyppigere vandladning kan skyldes måden Jardiance virker på, men kan også være et tegn på urinvejsinfektion. Hvis du mærker en stigning i den slags symptomer, skal du også kontakte lægen.

Dehydrering, ses meget almindeligt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Tegnene på dehydrering er ikke specifikke, men kan omfatte:

- usædvanlig tørst
- ørhed eller svimmelhed, når du rejser dig op
- besvimelse eller bevidsthedstab

Andre bivirkninger ved at tage Jardiance:

Almindelige

- svampeinfektion i kønsorganerne
- større vandladningsmængde eller hyppigere trang til at lade vandet
- kløe
- udslæt eller rød hud, som muligvis klør og omfatter knopper, sivende væske eller blærer
- tørst
- blodprøver kan vise en forhøjelse i blodets indhold af fedt (kolesterol)
- forstoppelse

Ikke almindelige

- nældefeber
- besvær med eller smerte ved tømning af blæren
- blodprøver kan vise en nedsat nyrefunktion (kreatinin eller urinstof)
- blodprøver kan vise et forhøjet antal røde blodlegemer (hæmatokrit)

Sjældne

- nekrotiserende fasciitis i mellemkødet (Fourniers gangræn), en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus

Meget sjældne

- betændelse i nyrerne (tubulointerstitiel nefritis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Jardiance indeholder:

- Aktivt stof: Empagliflozin.
 - Hver tablet indeholder 10 mg eller 25 mg empagliflozin.

- Øvrige indholdsstoffer:
 - tabletterne: lactosemonohydrat (se sidst i afsnit 2 under ”Jardiance indeholder lactose”), mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium (se sidst i afsnit 2 under ”Jardiance indeholder natrium”), kolloid vandfri silica, magnesiumstearat
 - filmovestræk: hypromellose, titandioxid (E171), talcum, macrogol (400), jernoxid gul (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Jardiance 10 mg filmovestrukne tabletter er runde, lysegule, bikonvekse med affaset kant. De har “S10” på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden side. Tabletternes diameter er 9,1 mm.

Jardiance 25 mg filmovestrukne tabletter er ovale, lysegule og bikonvekse. De har “S25” på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden side. Tabletterne er 11,1 mm lange og 5,6 mm brede.

Jardiance-tabletter fås i perforerede enkeltdosisblister af PVC/aluminium. Pakningsstørrelserne er 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovestrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Fremstiller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grækenland

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.