

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur
Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 10 mg empagliflozin.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur laktósaeinhýdrat sem jafngildir 154,3 mg af vatnsfríum laktósa.

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 25 mg empagliflozin.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur laktósaeinhýdrat sem jafngildir 107,4 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt, fölgul, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með skáskornum brúnum með „S10“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni (þvermál töflu: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur

Sporöskjulaga, fölgul, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „S25“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni (lengd töflu: 11,1 mm, breidd töflu: 5,6 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sykursýki af tegund 2

Jardiance er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á, til viðbótar við sérhæft mataræði og hreyfingu

- sem einlyfjameðferð þegar talið er óheppilegt að gefa metformín vegna óþols
- til viðbótar við önnur lyf til meðferðar við sykursýki

Upplýsingar um niðurstöður rannsókna með tilliti til samsetninga, áhrifa á blóðsykurstjórnun og hjarta- og æðatilvik og rannsóknarþýðin, eru í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

Hjartabilun

Jardiance er ætlað fullorðnum til meðferðar við langvinnri hjartabilun með einkennum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sykursýki af tegund 2

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring við einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð í samsetningu með öðrum lyfjum til meðferðar við sykursýki. Ef þörf er á betri blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum sem þola empagliflozin 10 mg einu sinni á sólarhring og eru með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) ≥ 60 ml/mín./1,73 m² má auka skammtinn í 25 mg einu sinni á sólarhring. Hámarksskammtur á sólarhring er 25 mg (sjá hér á eftir og kafla 4.4).

Hjartabilun

Ráðlagður skammtur er 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring.

Allar ábendingar

Þegar empagliflozin er notað ásamt súlfónýlúrealyfi eða með insúlíni má íhuga að gefa minni skammt af súlfónýlúrealyfi eða insúlíni til að minnka hættuna á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því, en hinsvegar má ekki taka tvo skammta sama daginn.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 er verkun empagliflozins á blóðsykurinn háð nýrnastarfsemi. Til að draga úr áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum til viðbótar við hefðbundna meðferð, skal nota 10 mg skammt af empagliflozini einu sinni á dag hjá sjúklingum með eGFR undir 60 ml/mín./1,73 m² (sjá töflu 1). Þar sem blóðsykurslækkandi verkun empagliflozins er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og er líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, skal íhuga að bæta við öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum ef þörf er á frekari blóðsykurstjórnun. Ráðleggingar um aðlögun skammta á grundvelli eGFR eða kreatínínúthreinsunar er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Ráðleggingar um aðlögun skammta^a

| Ábending | eGFR [ml/mín./1,73 m ²] eða CrCl [ml/mín.] | Heildarskammtur á sólarhring |
|--|---|---|
| Sykursýki af tegund 2 | ≥ 60 | Hefjið meðferðina með 10 mg af empagliflozini. Ef þörf er á aukinni blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum sem þola 10 mg af empagliflozini má auka skammtinn í 25 mg af empagliflozini. |
| | 45 til <60 | Hefjið meðferðina með 10 mg af empagliflozini ^b . Haldið áfram meðferð með 10 mg af empagliflozini hjá sjúklingum sem þegar taka Jardiance. |
| | 30 til <45 ^b | Hefjið meðferðina með 10 mg af empagliflozini. Haldið áfram meðferð með 10 mg af empagliflozini hjá sjúklingum sem þegar taka Jardiance. |
| | <30 | Empagliflozin er ekki ráðlagt. |
| Hjartabilun (með eða án sykursýki af tegund 2) | ≥ 20 | Ráðlagður sólarhringsskammtur er 10 mg af empagliflozini. |
| | <20 | Vegna takmarkaðrar reynslu, er empagliflozin ekki ráðlagt. |

^a Sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2

^b sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm

Við meðferð á hjartabilun hjá sjúklingum með eða án sykursýki af tegund 2 má hefja meðferð með 10 mg af empagliflozini eða halda henni áfram þangað til eGFR hefur lækkað í 20 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun er 20 ml/mín.

Ekki skal nota empagliflozin hjá sjúklingum sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum sem eru í skilun. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að styðja notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Útsetning empagliflozins er meiri hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Reynsla af meðferð sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er takmörkuð og þess vegna er meðferð með empagliflozini ekki ráðlögð fyrir þann sjúklingahóp (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta með tilliti til aldurs. Taka skal tillit til aukinnar hættu á blóðrúmmálsskerðingu hjá sjúklingum sem eru 75 ára og eldri (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun empagliflozins hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kyngja á töflunum heilum með vatni, með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ketónblóðsýring

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ketónblóðsýringu, þar á meðal lífshættuleg og banvæn tilvik, hjá sjúklingum með sykursýki sem meðhöndlaðir voru með SGLT2-hemlum, þ. á m. empagliflozini. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkenni ódægigerð með aðeins miðlungs hækkun á blóðsykursgildum, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af empagliflozini auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa verður í huga hættuna á ketónblóðsýringu ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lystrarleysi, kviðverkur, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja. Prófa skal tafarlaust fyrir ketónblóðsýringu ef þessi einkenni koma fram, óháð blóðsykursgildum.

Hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu ætti tafarlaust að hætta meðferð með empagliflozini.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra aðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með empagliflozini aftur þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð er hafin með empagliflozini skal íhuga þætti í sjúkrasögu sjúklingsins sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Þeir sem gætu verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru meðal annars sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar matarneyslu og mikillar ofþornunar, sjúklingar þar sem insúlínskammtur hefur verið minnkaður og sjúklingar með aukna þörf á insúlíni vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar á áfengi. Gæta skal varúðar við notkun SGLT2-hemla hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu á meðan þeir undirgengust meðferð með SGLT2-hemli, nema að kennsl hafi verið borin á annan skýran áhættuþátt og hann lagfærður.

Ekki skal nota Jardiance handa sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Gögn úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sýndu aukin tilvik ketónblóðsýringar sem var algeng hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með empagliflozini 10 mg og 25 mg til viðbótar við insúlín, samanborið við lyfleysu.

Skert nýrnastarfsemi

Við ábendingunni sykursýki af tegund 2 er daglegur skammtur af empagliflozini takmarkaður við 10 mg hjá sjúklingum með eGFR undir 60 ml/mín./1,73 m² eða CrCl <60 ml/mín. (sjá kafla 4.2). Empagliflozin er ekki ráðlagt þegar eGFR er undir 30 ml/mín./1,73 m² eða CrCl undir 30 ml/mín.

Við ábendingunni hjartabilun er Jardiance er ekki ráðlagt handa sjúklingum með eGFR <20 ml/mín./1.73 m².

Ekki skal nota empagliflozin hjá sjúklingum sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum sem eru í skilun. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að styðja notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Ráðlagt er að meta nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með empagliflozini er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur, þ.e. í það minnsta árlega (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Áður en hafin er meðferð samhliða sérhverju lyfi sem gæti haft neikvæð áhrif á starfsemi nýrna.

Hætta á blóðrúmmálsskerðingu

Lítills háttar lækkun á blóðþrýstingi getur komið fram vegna verkunarháttar SGLT2-hemla sem er þvagaukning vegna osmósu í kjölfar sykurmígu (sjá kafla 5.1). Því ber að gæta varúðar hjá sjúklingum sem gætu verið í hættu ef til blóðþrýstingsfalls kæmi vegna empagliflozins, svo sem sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum á blóðþrýstingslækkandi meðferð með sögu um lágþrýsting eða sjúklingum sem eru 75 ára eða eldri.

Þegar um sjúkdóma er að ræða sem geta leitt til vökvataps (t.d. sjúkdóma í meltingarvegi) er ráðlagt að hafa náid eftirlit með vökvamagni (t.d. með líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingum og rannsóknarstofurannsóknum, þ.m.t. á blóðkornaskilum) og blóðsaltajafnvægi hjá sjúklingum sem fá empagliflozin. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með empagliflozini þar til vökvatap hefur verið bætt upp.

Aldraðir

Áhrif empagliflozins á útskilnað glúkósa með þvagi tengjast þvagaukningu vegna osmósu, sem getur haft áhrif á vökvajafnvægi. Sjúklingar sem eru 75 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á blóðrúmmálsskerðingu. Fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með empagliflozini fengu aukaverkanir tengdar blóðrúmmálsskerðingu samanborið við þá sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Því skal hafa

sérstakt eftirlit með vökvainntekt þeirra ef um er að ræða samhliðagjöf með lyfi sem getur valdið blóðrúmmálsskerðingu (t.d. þvagfærasilyfi, ACE-hemlum).

Þvagfærasýkingar með fylgikvillum

Tilkynnt hefur verið um tilvik þvagfærasýkinga með fylgikvillum, þ.m.t. nýrnaskjóðubólgu og þvagsýklasótt, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum með þvagfærasýkingu ásamt fylgikvillum.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Tilkynnt hefur verið um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum með sykursýki sem taka SGLT2-hemla. Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með Jardiance og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Aflimun neðri útlíma

Í klínískum langtímarannsóknum með öðrum SGLT2-hemli hefur sést aukin tíðni á aflimun neðri útlíma (oftast táar). Ekki er vitað hvort þessi verkun er tengd öllum lyfjaflokknum. Eins og við á um alla sjúklinga með sykursýki er mikilvægt að upplýsa sjúklinga um reglulega fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Lifrarskaði

Í klínískum rannsóknum á empagliflozini hefur verið tilkynnt um tilvik lifrarskaða. Hins vegar hafa orsakatengsl milli empagliflozins og lifrarskaða ekki verið staðfest.

Hækkun blóðkornaskil

Hækkun blóðkornaskila kom fram við meðferð með empagliflozini (sjá kafla 4.8).

Langvinnur nýrnasjúkdómur

Reynsla liggur fyrir af notkun empagliflozins til meðferðar á sykursýki hjá sjúklingum með langvinna nýrnasjúkdóma ($eGFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m²), bæði með og án albúmínígu. Sjúklingar með albúmínígu gætu haft meiri ávinning af meðferð með empagliflozini.

Ífarandi sjúkdómur eða Takotsubo hjartavöðvakvilli

Sjúklingar með ífarandi sjúkdóm eða með Takotsubo hjartavöðvakvilla hafa ekki verið rannsakaðir sérstaklega. Því hefur ekki verið sýnt fram á verkun hjá þessum sjúklingum.

Þvagrannsóknir

Vegna verkunarháttar lyfsins mun glúkósi mælast í þvagi sjúklinga sem nota Jardiance.

Truflun á 1,5-anhýdróglúkítól (1,5-AG) greiningu

Ekki er mælt með því að nota 1,5-AG greiningu til að fylgjast með blóðsykurstjórnun, þar sem mælingar á 1,5-AG eru óáreiðanlegar við mat á blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum sem taka SGLT2-hemla. Mælt er með notkun annarra aðferða til að fylgjast með blóðsykurstjórnun.

Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa–galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Hver tafla inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir lyfhrifa

Þvagræsilyf

Empagliflozin getur aukið þvagræsandi áhrif þíasíðs og hávirkniþvagræsilyfja og getur aukið hættu á vessaþurrð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

Insúlín og seytingarörvar insúlíns, svo sem súlfónýlúrealyf, geta aukið hættu á blóðsykursfalli. Þess vegna gæti þurft að minnka skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættuna á blóðsykursfalli við notkun ásamt empagliflozini (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Milliverkanir á lyfjahvörf

Áhrif annarra lyfja á empagliflozin

Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum benda til þess að aðalumbrotsleið empagliflozins í mönnum sé glúkúröntenging fyrir tilstilli úridín 5'-dífosfóglúkúrónýltransferasa UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er hvarfefni upptökuflutningspróteinanna OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 í mönnum, en ekki OAT1 og OCT2. Empagliflozin er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

Gjöf empagliflozins samhliða próbenesíði, sem er hemill UGT-ensíma og OAT3, olli 26% aukningu á hámarksþéttni empagliflozins í plasma (C_{max}) og 53% aukningu á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Áhrif UGT-virkjunar (t.d. virkjunar með rifampisíni eða fenýtóíni) á empagliflozin hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er mælt með meðferð samhliða örvum UGT-ensíma vegna hættu á minni verkun. Ef samhliða gjöf með slíkum örvum UGT-ensíma er nauðsynleg, er viðeigandi að fylgjast með blóðsykurstjórnun til að meta svörun við Jardiance.

Rannsókn á milliverkunum með gemfibrózíli, sem er *in vitro* hemill OAT3 og OATP1B1/1B3 flutningspróteina, leiddi í ljós að C_{max} empagliflozins jókst um 15% og AUC um 59% í kjölfar samhliða gjafar. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Hömlun OATP1B1/1B3 flutningspróteina með samhliða gjöf rifampisíns leiddi til 75% aukningar á C_{max} og 35% aukningar á AUC empagliflozins. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Útsetning fyrir empagliflozini var svipuð með og án samhliða gjafar verapamíls, hemils P-gp, sem er vísending um að hömlun P-gp hafi ekki klínískt marktæk áhrif á empagliflozin.

Rannsóknir á milliverkunum benda til þess að lyfjahvörf empagliflozins verði ekki fyrir áhrifum af samhliða gjöf metformíns, glímepíríðs, píóglítasóns, sitagliptíns, linagliptíns, warfaríns, verapamíls, ramíríls, simvastatíns, torasemíðs og hýdróklórtíazíðs.

Áhrif empagliflozins á önnur lyf

Empagliflozin getur aukið útskilnað litúms um nýru og gildi litúms í blóði geta lækkað. Hafa skal tíðara eftirlit með þéttni litúms í sermi eftir að meðferð með empagliflozini er hafin og eftir skammtabreytingar. Víska skal sjúklingnum til læknisins sem hefur ávísað litúmi til þess að hægt sé að fylgjast með þéttni litúms í sermi.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum veldur empagliflozin ekki hömlun, óvirkjun eða virkjun CYP450-ísóforma. Empagliflozin hamlar ekki UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eða UGT2B7. Lyfjamilliverkanir helstu CYP450- og UGT-ísóforma við empagliflozin og hvarfefni þessara ensíma sem gefin eru samhliða eru þess vegna taldar ólíklegar.

Empagliflozin hamlar ekki P-gp við notkun ráðlagðra skammta. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er talið ólíklegt að empagliflozin valdi milliverkunum við virk efni sem eru hvarfefni P-gp. Gjöf digoxíns, sem er hvarfefni P-gp, samhliða empagliflozini leiddi til 6% aukningar á AUC og 14% aukningar á C_{max} digoxíns. Þessar breytingar voru ekki álitnar klínískt mikilvægar.

Empagliflozin hamlar ekki upptökuflutningspróteinum manna, svo sem OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, *in vitro* í klínískt viðeigandi plasmabéttni og því eru lyfjamilliverkanir við hvarfefni þessara upptökuflutningspróteina taldar ólíklegar.

Rannsóknir á milliverkunum sem gerðar voru hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að empagliflozin hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformíns, glímepíríðs, píóglítasóns, sitagliptíns, linagliptíns, simvastatíns, warfaríns, ramíríls, digoxíns, þvagræsilyfja og getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun empagliflozins á meðgöngu. Dýrarannsóknir sýna að empagliflozin fer í mjög takmörkuðu magni yfir fylgju á seinni hluta meðgöngu en benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska snemma á fósturvísiskeiði. Hins vegar hafa dýrarannsóknir sýnt skaðleg áhrif á þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Jardiance á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Engin gögn liggja fyrir um útskilnað empagliflozin í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar varðandi dýr sýna að empagliflozin skilst út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Jardiance.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Jardiance á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jardiance hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykursfall við akstur eða notkun véla, sérstaklega þegar Jardiance er notað ásamt súlfónýlúrealyfi og/eða insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Sykursýki af tegund 2

Alls 15.582 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 tóku þátt í klínískum rannsóknum sem gerðar voru til að meta öryggi empagliflozins, þar af fengu 10.004 sjúklingar empagliflozin, annaðhvort eitt og sér eða ásamt metformíni, súlfónýlúrealyfi, píóglítasóni, DDP-4 hemlum eða insúlíni.

3.534 sjúklingar tóku þátt í 6 samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu yfir í 18 til 24 vikur. Þar af fengu 1.183 lyfleysu og 2.351 meðferð með empagliflozini. Heildartíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með empagliflozini var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Blóðsykursfall var algengasta aukaverkunin sem greint var frá þegar það var notað ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni (sjá lýsingu á völdum aukaverkunum).

Hjartabilun

EMPEROR rannsóknirnar tóku til sjúklinga með hjartabilun og annað hvort skert útfallsbrot (N=3.726) eða óskert útfallsbrot (N=5.985) sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini eða lyfleysu. Um það bil helmingur sjúklinganna var með sykursýki af tegund 2. Algengasta aukaverkunin í EMPEROR-Reduced og EMPEROR-Preserved safnrannsóknunum var blóðrúmmálsskerðing (empagliflozin 10 mg: 11,4%, lyfleysa: 9,7%).

Heildaröryggi empagliflozins var almennt svipað fyrir ábendingarnar sem rannsakaðar voru.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér fyrir neðan (töflu 2) eru taldar upp aukaverkanir, flokkaðar eftir líffæraflokki og samkvæmt MedDRA-heitum, sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt heildartíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir (MedDRA) sem greint hefur verið frá í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu og eftir markaðssetningu

| Lífæra-flokkur | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir |
|---|--|---|--|---|---|
| <i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i> | | Hvítsveppasýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum ^a Þvagfærasýking (þ.m.t. nýrnaskjöldubólga og þvagsýklasótt) ^a | | Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)* | |
| <i>Efnaskipti og næring</i> | Blóðsykursfall (við notkun ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) ^a | Þorsti | Ketónblóðsýring af völdum sykursýki* | | |
| <i>Meltingarfæri</i> | | Hægðatregða | | | |
| <i>Húð og undirhúð</i> | | Kláði (útbreiddur) Útbrot | Ofsakláði Ofnæmisbjúgur | | |
| <i>Æðar</i> | Blóðrúmmálsskerðing ^a | | | | |
| <i>Nýru og þvagfæri</i> | | Aukin þvaglát ^a | Þvaglátstregða | | Píplumillivefsbólga í nýra (tubulointerstitial nephritis) |
| <i>Rannsóknarniðurstöður</i> | | Hækkuð lípíð í sermi ^a | Hækkað kreatínín í blóði/ minnkaður gaukulsíunarhraði ^a Hækkuð blóðkornaskil ^a | | |

^a sjá ítarlegri upplýsingar í köflunum hér á eftir

* sjá kafla 4.4

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls fór eftir grunnmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig og var svipuð við einlyfjameðferð með empagliflozini og lyfleysu, viðbótarmeðferð við metformín, viðbótarmeðferð við píóglítasón með eða án metformíns, sem viðbótarmeðferð við linagliptín og metformín og til viðbótar við hefðbundna meðferð og með samsetningu empagliflozins og metformíns hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður samanborið við þá sem fengu meðferð með empagliflozini og metformíni sem einstaka lyfjaþætti. Aukin tíðni kom fram við gjöf til viðbótar metformíni og súlfónýlúrealyfi (10 mg af empagliflozini: 16,1%, 25 mg af empagliflozini: 11,5%, lyfleysa: 8,4%), til viðbótar grunninsúlíni, með eða án metformíns og með eða án súlfónýlúrealyfs (10 mg af empagliflozini: 19,5%, 25 mg af empagliflozini: 28,4%, lyfleysa: 20,6% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínkammt; 10 mg og 25 mg af empagliflozini: 36,1%, lyfleysa: 35,3% í rannsókninni sem stóð yfir í 78 vikur) og til viðbótar við MDI-insúlín með eða án metformíns (10 mg

af empagliflozini: 39,8%, 25 mg af empagliflozini: 41,3%, lyfleysa: 37,2% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínskammt; 10 mg af empagliflozini: 51,1%, 25 mg af empagliflozini: 57,7%, lyfleysa: 58% í rannsókninni sem stóð yfir í 52 vikur).

Í EMPEROR rannsóknunum á hjartabilun kom svipuð tíðni blóðsykurslækkunar fram þegar lyfið var notað sem viðbótarmeðferð við súlfónýlúrealyf eða insúlín (empagliflozin 10 mg: 6,5%, lyfleysa: 6,7%).

Alvarlegt blóðsykursfall (tilvik sem þörfnuðust aðstoðar)

Engin aukning sást á tíðni alvarlegs blóðsykursfalls við einlyfjameðferð með empagliflozini samanborið við lyfleysu, viðbótarmeðferð við metformín, viðbótarmeðferð við metformín og súlfónýlúrealyf, viðbótarmeðferð við píóglítasón, með eða án metformíns, viðbótarmeðferð við linagliptín og metformín, til viðbótar við hefðbundna meðferð og með samsetningu empagliflozins og metformíns hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður samanborið við þá sem fengu meðferð með empagliflozini og metformíni sem einstaka lyfjapætti. Aukin tíðni kom fram við gjöf til viðbótar við grunninsúlín, með eða án metformíns, og með eða án súlfónýlúrealyfs (10 mg af empagliflozini: 0%, 25 mg af empagliflozini: 1,3%, lyfleysa: 0% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínskammt; 10 mg af empagliflozini: 0%, 25 mg af empagliflozini: 1,3%, lyfleysa: 0% í rannsókninni sem stóð yfir í 78 vikur) og til viðbótar við MDI-insúlín með eða án metformíns (10 mg af empagliflozini: 0,5%, 25 mg af empagliflozini: 0,5%, lyfleysa: 0,5% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínskammt; 10 mg af empagliflozini: 1,6%, 25 mg af empagliflozini: 0,5%, lyfleysa: 1,6% í rannsókninni sem stóð yfir í 52 vikur).

Í EMPEROR rannsóknunum á hjartabilun kom alvarleg blóðsykurslækkun fram með svipaðri tíðni hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir fengu empagliflozin og lyfleysu sem viðbótarmeðferð við súlfónýlúrealyf eða insúlín (empagliflozin 10 mg: 2,2%, lyfleysa: 1,9%).

Hvítsveppasýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum

Oftar var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum, skapa- og leggangabólgu og öðrum sýkingum í kynfærum hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin (10 mg af empagliflozini: 4,0%, 25 mg af empagliflozini: 3,9%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (1,0%). Oftar var greint frá slíkum sýkingum hjá konum sem fengu empagliflozin, samanborið við lyfleysu, og var munurinn á tíðni ekki eins áberandi hjá körlum. Sýkingar í kynfærum voru vægar eða miðlungsalvarlegar.

Í EMPEROR rannsóknunum á hjartabilun var tíðni þessara sýkinga hærrí hjá sjúklingum með sykursýki (empagliflozin 10 mg: 2,3%, lyfleysa: 0,8%) heldur en hjá sjúklingum sem ekki voru með sykursýki (empagliflozin 10 mg: 1,7%, lyfleysa: 0,7%) þegar þeir fengu empagliflozin samanborið við lyfleysu.

Aukin þvaglát

Aukin þvaglát (þ.m.t. fyrirframskilgreindu hugtökin óeðlilega tíð þvaglát, ofmiga og næturmiga) voru algengari hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin (10 mg af empagliflozini: 3,5%, 25 mg af empagliflozini: 3,3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (1,4%). Aukning þvagláta var yfirleitt væg eða miðlungsmikil. Tíðni tilkynninga um næturmigu var svipuð meðal þeirra sem fengu lyfleysu og þeirra sem fengu empagliflozin (<1%).

Í EMPEROR rannsóknunum á hjartabilun komu aukin þvaglát fram með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin og lyfleysu (empagliflozin 10 mg: 0,9%, lyfleysa 0,5%).

Þvagfærasýking

Heildartíðni tilkynninga um þvagfærasýkingu sem aukaverkun var svipuð hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af empagliflozini og þeim sem fengu lyfleysu (7,0% og 7,2%) og hærrí hjá þeim sem fengu 10 mg af empagliflozini (8,8%). Rétt eins og með lyfleysu var tilkynnt oftast um þvagfærasýkingu hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin með sögu um langvinna eða endurteknar þvagfærasýkingar. Alvarleiki þvagfærasýkinga (væg, miðlungsalvarleg eða alvarleg) var svipaður hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin og þeim sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá þvagfærasýkingu hjá konum sem fengu empagliflozin, samanborið við lyfleysu; enginn munur var hjá körlum.

Blóðrúmmálsskerðing

Heildartíðni blóðrúmmálsskerðingar (þ.m.t. fyrirframskilgreindu hugtökin lækkaður blóðþrýstingur (sóláhringsmæling), lækkaður slagbilsþrýstingur, vessaþurrð, lágþrýstingur, blóðþurrð, réttstöðuprýstingsfall og yfirlið) var svipuð hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með empagliflozini (10 mg af empagliflozini: 0,6%, 25 mg af empagliflozini: 0,4%) og þeim sem fengu lyfleysu (0,3%). Tíðni blóðrúmmálsskerðingar var hærrí hjá sjúklingum sem voru 75 ára og eldri sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini (2,3%) eða 25 mg af empagliflozini (4,3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (2,1%).

Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gaukulsíunarhraði

Heildartíðni sjúklinga með hækkað kreatínín í blóði og minnkaðan gaukulsíunarhraða var svipuð á milli þeirra sem fengu empagliflozin og lyfleysu (hækkað kreatínín í blóði: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, lyfleysa 0,5%; minnkaður gaukulsíunarhraði: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, lyfleysa 0,3%).

Byrjunar hækkun á kreatíníni og lækkun á áætluðum gaukulsíunarhraða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini var yfirleitt skammvinn við samfellda meðferð eða afturkræf eftir að hætt var að nota lyfið.

Á sama hátt lækkaði eGFR hratt í upphafi (meðaltal: 3 ml/mín./1,73 m²) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni. Eftir það var eGFR viðhaldið meðan á áframhaldandi meðferð stóð. Meðaltal eGFR gekk til baka að grunnildi eftir að meðferð var hætt, sem bendir til bráðra blóðaflfræðilegra breytinga sem kunna að gegna hlutverki í þessum breytingum á nýrnastarfsemi.

Hækkuð lípið í sermi

Hlutfallsleg meðal prósentuhækkun frá grunnildi fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini samanborið við lyfleysu, talið í sömu röð, var heildarkólesteról 4,9% og 5,7% samanborið við 3,5%; HDL-kólesteról 3,3% og 3,6% samanborið við 0,4%; LDL-kólesteról 9,5% og 10,0% samanborið við 7,5%; þríglýseríð 9,2% og 9,9% samanborið við 10,5%.

Hækkuð blóðkornaskil

Meðalbreytingar á blóðkornaskilum frá grunnildi voru 3,4% og 3,6% fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini, samanborið við 0,1% fyrir lyfleysu. Í EMPA-REG Outcome rannsókninni lækkuðu gildi blóðkornaskila aftur að grunnildi að loknu 30 daga eftirfylgnitímabili eftir að meðferð var hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu engar eiturverkanir fram við staka allt að 800 mg skammta af empagliflozini hjá heilbrigðum einstaklingum og marga daglega skammta af allt að 100 mg af empagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Empagliflozin jók útskilnað glúkósa með þvagi, sem leiddi til aukins þvagmagns. Aukningin sem sást á þvagmagni var ekki skammtaháð og er ekki klínískt mikilvæg. Engin reynsla er af stærri skömmum en 800 mg hjá mönnum.

Meðferð

Ef of stór skammtur er tekinn skal veita meðferð í samræmi við klínískt ástand sjúklingsins. Ekki hefur verið rannsakað hvort empagliflozin skiljist út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, SGLT2-hemlar (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2), ATC-flokkur: A10BK03

Verkunarháttur

Empagliflozin er afturkræfur, mjög öflugur (IC_{50} af 1,3 nmól) og sértækur samkeppnishemill samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2). Empagliflozin er ekki hemill annarra flutningspróteina glúkósa sem eru mikilvæg fyrir flutning glúkósa í útlæga vefi og er 5.000 sinnum sértækari fyrir SGLT2 en SGLT1, helsta flutningspróteininu sem sér um frásog glúkósa í þörmum. SGLT2 er mikið tjáð í nýrum en tjáning þess er engin eða mjög lítil í öðrum vefjum. Þar sem það er helsta flutningspróteinið sér það um endurupptöku glúkósa í blóðrásina úr gaukulsíun. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun síast meira af glúkósa og endurupptaka er að sama skapi meiri.

Empagliflozin bætir blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með því að draga úr endurupptöku glúkósa í nýrum. Magn glúkósa sem hverfur á brott um nýru með þessum verkunarhátti, útskilnaði á glúkósa með þvagi (glucuretic mechanism), fer eftir þéttni glúkósa í blóði og gaukulsíunarhraða (GFR). Hömlun SGLT2 hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og blóðsykurshækkun leiðir til útskilnaðar umframglúkósa með þvagi. Að auki eykst útskilnaður natríums við upphaf meðferðar með empagliflozini sem veldur þvagaukningu vegna osmósu og minnkuðu blóðrúmmáli.

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 jókst útskilnaður glúkósa með þvagi strax eftir gjöf fyrsta skammts empagliflozins og var stöðugur yfir sólarhringstímabilið milli skammta. Aukinn útskilnaður glúkósa með þvagi var áfram til staðar í lok 4 vikna meðferðartímabilsins, að meðaltali um 78 g/sólarhring. Aukinn útskilnaður glúkósa með þvagi leiddi strax til lækkunar á plasmabéttni glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Empagliflozin hefur áhrif til batnaðar á glúkósaþéttni, bæði fastandi og eftir máltíð. Þar sem verkunarháttur empagliflozins er óháður starfsemi betafrumna og ferli insúlíns er lítil hætta á blóðsykursfalli. Breyting til batnaðar sást varðandi staðgönguendapunkta fyrir starfsemi betafrumna með HOMA- β líkani fyrir mat á samvægi (Homeostasis Model Assessment- β). Auk þess veldur útskilnaður glúkósa með þvagi hitaeiningatapi, sem tengist minnkun líkamsfitu og þyngdartapi. Sykursmígunni sem fram kom með empagliflozini fylgdi þvagaukning, sem hugsanlega á þátt í miðlungsmikilli viðvarandi blóðþrýstingslækkun.

Empagliflozin dregur einnig úr endurupptöku natríums og eykur flutning natríums í fjærþíplur. Þetta getur haft áhrif á tiltekna lífeðlisfræðilega starfsemi, sem getur falið í sér en takmarkast ekki við: aukna píplu-gaukla endurgjöf (tubuloglomerular feedback) og minnkaðan innangauklaþrýsting, sem lækkar fylli- og slagæðaþrýsting hjartans, dregur úr virkni semjúkerfisins og minnkar álag á vegg vinstri slegils eins og sjá má af lægri NT-proBNP gildum og jákvæðum áhrifum á hjartaendurmótun (cardiac remodeling), fylliþrýsting (filling pressure) og þanbilsvirkni (diastolic function).

Verkun og öryggi

Sykursýki af tegund 2

Bæði breyting til batnaðar hvað varðar blóðsykursstjórnun og fækkun sjúkdómstilvika og dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma er órjúfanlegur hluti af meðferð á sykursýki af tegund 2.

Verkun á blóðsykur og niðurstaða hvað varðar hjarta- og æðakerfið hefur verið metin hjá alls 14.663 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 12 tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknunum

með lyfleysu og virkum samanburði. Þar af fengu 9.295 sjúklingar empagliflozin (10 mg af empagliflozini: 4.165 sjúklingar; 25 mg af empagliflozini: 5.130 sjúklingar). Í fimm rannsóknum stóð meðferðin yfir í 24 vikur; í framlengingu þeirra og í öðrum rannsóknum fengu sjúklingar empagliflozin í allt að 102 vikur.

Einlyfjameðferð með empagliflozini og meðferð ásamt metformíni, píóglítasóni, súlfónýlúrealyfi, DDP-4 hemlum og insúlíni leiddi til klínískt mikilvægrar breytingar til batnaðar á HbA1c, fastandi plasmaglúkósa, líkamsþyngd og slagbils- og þanbilsþrýstingi. Gjöf 25 mg af empagliflozini leiddi til þess að hærra hlutfall sjúklinga náði markmiðinu 7% eða lægra HbA1c og leiddi til þess að færri sjúklingar þurftu að fá neyðarlyf til að ná stjórn á blóðsykri samanborið við þá sem fengu 10 mg af empagliflozini og lyfleysu. Hærra HbA1c við grunnlínu tengdist meiri lækkun á HbA1c. Að auki dró meðferð með empagliflozini til viðbótar við hefðbundna meðferð úr dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þekktan hjarta- og æðasjúkdóm.

Einlyfjameðferð

Verkun og öryggi einlyfjameðferðar með empagliflozini var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virkum samanburði, sem stóð yfir í 24 vikur, hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð. Meðferð með empagliflozini leiddi til tölfræðilega marktækrar ($p < 0,0001$) lækkunar á HbA1c samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3) og klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa.

Í fyrirframskilgreindri greiningu á sjúklingum ($N=201$) með HbA1c $\geq 8,5\%$ við grunnlínu leiddi meðferð til lækkunar á HbA1c frá grunnlínu um $-1,44\%$ með 10 mg af empagliflozini, $-1,43\%$ með 25 mg af empagliflozini og $-1,04\%$ með sitagliptíni og $0,01\%$ hækkunar með lyfleysu.

Í tvíblindri framhaldsrannsókn þessarar rannsóknar, með samanburði við lyfleysu, var lækkun HbA1c, líkamsþyngdar og blóðþrýstings stöðug fram að 76. viku.

Tafla 3: Niðurstöður 24 vikna samanburðarrannsóknar með lyfleysu á verkun empagliflozins sem einlyfjameðferð^a

| | Lyfleysa | Jardiance | | Sitagliptín |
|---|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| | | 10 mg | 25 mg | 100 mg |
| Fjöldi | 228 | 224 | 224 | 223 |
| HbA1c (%) | | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 7,91 | 7,87 | 7,86 | 7,85 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 0,08 | -0,66 | -0,78 | -0,66 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,74* (-0,90; -0,57) | -0,85* (-1,01; -0,69) | -0,73 (-0,88; -0,59) ³ |
| Fjöldi | 208 | 204 | 202 | 200 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildi HbA1c $\geq 7\%$² | 12,0 | 35,3 | 43,6 | 37,5 |
| Fjöldi | 228 | 224 | 224 | 223 |
| Líkamsþyngd (kg) | | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 78,23 | 78,35 | 77,80 | 79,31 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,33 | -2,26 | -2,48 | 0,18 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -1,93* (-2,48; -1,38) | -2,15* (-2,70; -1,60) | 0,52 (-0,04; 1,00) ³ |
| Fjöldi | 228 | 224 | 224 | 223 |
| Slagbilsþrýstingur (mmHg)⁴ | | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 130,4 | 133,0 | 129,9 | 132,5 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,3 | -2,9 | -3,7 | 0,5 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -2,6* (-5,2; -0,0) | -3,4* (-6,0; -0,9) | 0,8 (-1,4; 3,1) ³ |

^a Greining á heildarþýði þar sem notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð hóst

¹ Meðaltal aðlagð að grunnildi

² Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða vegna staðfestingar með raðprófun

³ 95% CI

⁴ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð voru skert (censored)

*p-gildi <0,0001

Samsett meðferð

Empagliflozin sem viðbót við metformín, súlfónýlúrealyf, píóglítasón

Empagliflozin sem viðbót við metformín, metformín og súlfónýlúrealyf, eða píóglítasón, með eða án metformíns, leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar ($p < 0,0001$) á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (sjá töflu 4). Auk þess leiddi það til klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa og slagbils- og þanbilsþrýstingi samanborið við lyfleysu.

Í tvíblindri framhaldsrannsókn þessara rannsókna, með samanburði við lyfleysu, var lækkun HbA1c, líkamsþyngdar og blóðþrýstings viðvarandi fram að 76. viku.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun úr 24 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu^a

| Viðbót við meðferð með metformíni | | | |
|--|----------|-----------------------|-----------------------|
| | Lyfleysa | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| Fjöldi | 207 | 217 | 213 |
| HbA1c (%) | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 7,90 | 7,94 | 7,86 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,13 | -0,70 | -0,77 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,57* (-0,72; -0,42) | -0,64* (-0,79; -0,48) |
| Fjöldi | 184 | 199 | 191 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildri HbA1c ≥7%² | | | |
| Fjöldi | 12,5 | 37,7 | 38,7 |
| Fjöldi | 207 | 217 | 213 |
| Líkamsþyngd (kg) | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 79,73 | 81,59 | 82,21 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,45 | -2,08 | -2,46 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -1,63* (-2,17; -1,08) | -2,01* (-2,56; -1,46) |
| Fjöldi | 207 | 217 | 213 |
| Slagbilsþrýstingur (mmHg)² | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 128,6 | 129,6 | 130,0 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,4 | -4,5 | -5,2 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (95% CI) | | -4,1* (-6,2; -2,1) | -4,8* (-6,9; -2,7) |
| Viðbót við meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi | | | |
| | Lyfleysa | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| Fjöldi | 225 | 225 | 216 |
| HbA1c (%) | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,15 | 8,07 | 8,10 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,17 | -0,82 | -0,77 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,64* (-0,79; -0,49) | -0,59* (-0,74; -0,44) |
| Fjöldi | 216 | 209 | 202 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildri HbA1c ≥7%² | | | |
| Fjöldi | 9,3 | 26,3 | 32,2 |

| | | | |
|---|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| Fjöldi | 225 | 225 | 216 |
| Líkamsþyngd (kg) | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 76,23 | 77,08 | 77,50 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,39 | -2,16 | -2,39 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -1,76* (-2,25; -1,28) | -1,99* (-2,48; -1,50) |
| Fjöldi | 225 | 225 | 216 |
| Slagbilsþrýstingur (mmHg)² | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 128,8 | 128,7 | 129,3 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -1,4 | -4,1 | -3,5 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (95% CI) | | -2,7 (-4,6; -0,8) | -2,1 (-4,0; -0,2) |
| Viðbót við meðferð með píóglítasóni +/- metformín | | | |
| | Lyfleysa | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| Fjöldi | 165 | 165 | 168 |
| HbA1c (%) | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,16 | 8,07 | 8,06 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,11 | -0,59 | -0,72 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,48* (-0,69; -0,27) | -0,61* (-0,82; -0,40) |
| Fjöldi | 155 | 151 | 160 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildi HbA1c ≥7%² | | | |
| Fjöldi | 165 | 165 | 168 |
| Líkamsþyngd (kg) | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 78,1 | 77,97 | 78,93 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 0,34 | -1,62 | -1,47 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -1,95* (-2,64; -1,27) | -1,81* (-2,49; -1,13) |
| Fjöldi | 165 | 165 | 168 |
| Slagbilsþrýstingur (mmHg)³ | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 125,7 | 126,5 | 126 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 0,7 | -3,1 | -4,0 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (95% CI) | | -3,9 (-6,23; -1,50) | -4,7 (-7,08; -2,37) |

^a Greining á heildarþýði þar sem notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð hóst

¹ Meðaltal aðlagð að grunnildi

² Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða vegna staðfestingar með raðprófun

³ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð voru skert.

* p-gildi <0,0001

Í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfið áður

Þáttasniðin 24. vikna rannsókn var gerð til að meta verkun og öryggi empagliflozins hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður. Meðferð með empagliflozini ásamt metformíni (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 gefið tvisvar á dag) sýndi tölfræðilega marktækt betri niðurstöðu á HbA1c (tafla 5) og leiddi til meiri lækkunar á FPG (samanborið við einstaka lyfjapætti) og líkamsþyngd (samanborið við metformín).

Tafla 5: Niðurstöður varðandi verkun eftir 24 vikur með samanburði á empagliflozini ásamt metformíni og einstökum lyfjapáttum^a

| | Empagliflozin 10 mg ^b | | | Empagliflozin 25 mg ^b | | | Metformín ^c | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------|------------------------|-------------|
| | + Met 1.000 mg ^c | + Met 2.000 mg ^c | Ekki Met | + Met 1.000 mg ^c | + Met 2.000 mg ^c | Ekki Met | 1.000 mg | 2.000 mg |
| N | 161 | 167 | 169 | 165 | 169 | 163 | 167 | 162 |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,68 | 8,65 | 8,62 | 8,84 | 8,66 | 8,86 | 8,69 | 8,55 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -1,98 | -2,07 | -1,35 | -1,93 | -2,08 | -1,36 | -1,18 | -1,75 |
| Samanburður við 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) | | | |
| Samanburður við 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 = metformín; empa = empagliflozin

¹ Meðaltal aðlagð að grunnildi

^a Greiningar voru gerðar á fullu greiningarþýði (FAS, full analysis set) með athugun á tilvikum (OC, observed cases)

^b Gefið í tveimur jafn stórum skömmtum á dag við gjöf ásamt metformíni

^c Gefið í tveimur jafn stórum skömmtum á dag

*p<0,0062 fyrir HbA1c

Empagliflozin hjá sjúklingum sem fá ekki fullnægjandi meðferð með metformíni og linagliptíni

Hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðferð með metformíni og linagliptíni 5 mg leiddi meðferð með empagliflozini 10 mg eða 25 mg til tölfraðilega marktækrar (p<0,0001) lækkunar á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (tafla 6). Auk þess leiddi það til klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa og slagbils- og þanbilsþrýstingi samanborið við lyfleysu.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi verkun eftir 24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með metformíni og linagliptíni 5 mg

| Viðbót við meðferð með metformíni og linagliptíni 5 mg | | | |
|---|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Lyfleysa⁵ | Empagliflozin⁶ | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| Fjöldi | 106 | 109 | 110 |
| HbA1c (%)³ | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 7,96 | 7,97 | 7,97 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 0,14 | -0,65 | -0,56 |
| Munur miðað við lyfleysu (95% CI) | | -0,79* (-1,02, -0,55) | -0,70* (-0,93, -0,46) |
| Fjöldi | 100 | 100 | 107 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildi HbA1c ≥7%² | | | |
| Fjöldi | 106 | 109 | 110 |
| Líkamsþyngd (kg)³ | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 82,3 | 88,4 | 84,4 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,3 | -3,1 | -2,5 |
| Munur miðað við lyfleysu (95% CI) | | -2,8* (-3,5, -2,1) | -2,2* (-2,9, -1,5) |
| Fjöldi | 106 | 109 | 110 |
| Slagbilsþrýstingur (mmHg)⁴ | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 130,1 | 130,4 | 131,0 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -1,7 | -3,0 | -4,3 |
| Munur miðað við lyfleysu (95% CI) | | -1,3 (-4,2, 1,7) | -2,6 (-5,5, 0,4) |

¹ Meðaltal aðlagð að grunnildi.

² Ekki metið hvað varðar tölfraðilegt vægi; ekki hluti af raðprófun á aukaendapunktum.

³ MMRM-líkan með greiningu á heildarþýði tók til grunnildis HbA1c, grunnildis eGFR (MDRD), landfræðilegrar staðsetningar, heimsóknar, meðferðar og meðferðar eftir samskipti við heimsókn. Fyrir þyngd var grunnildi tekið með.

⁴ MMRM-líkan tók til grunnildis slagbilsþrýstings og grunnildis HbA1c sem línulega(r) skýribreytu(r) og grunnildis eGFR, landfræðilegrar staðsetningar, meðferðar, heimsóknar og meðferðar eftir samskipti við heimsókn sem fastra breyta.

⁵ Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn fengu lyfleysu auk linagliptíns 5 mg með metformíni sem grunnmeðferð.

⁶ Sjúklingum sem var slembiraðað í hópana sem fengu empagliflozin 10 mg eða 25 mg fengu empagliflozin 10 mg eða 25 mg og linagliptín 5 mg með metformíni sem grunnmeðferð.

* p-gildi <0,0001

Í fyrirframskilgreindum undirhópi sjúklinga með grunnildi HbA1c hærra en eða jafnt og 8,5% var lækkun frá grunnildi HbA1c -1,3% með empagliflozini 10 mg eða 25 mg eftir 24 vikur (p<0,0001) samanborið við lyfleysu.

Niðurstöður eftir 24 mánuði varðandi empagliflozin sem viðbót við metformín samanborið við glímepíríð

Í rannsókn þar sem verkun og öryggi 25 mg af empagliflozini var borið saman við glímepíríð (allt að 4 mg á dag) hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun með metformíni einu sér leiddi meðferð með daglegri gjöf empagliflozins til meiri lækkunar HbA1c (sjá töflu 7) og klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa samanborið við glímepíríð. Dagleg gjöf empagliflozins leiddi til tölfraðilega marktækrar lækkunar á líkamsþyngd, slagbils- og þanbilsþrýstingi og hlutfalli sjúklinga sem fengu blóðsykursfall samanborið við glímepíríð (2,5% í hópnum sem fékk empagliflozin, 24,2% í hópnum sem fékk glímepíríð, p<0,0001).

Tafla 7: Niðurstöður varðandi verkun eftir 104 vikur í rannsókn með virkum samanburði, þar sem empagliflozin var borið saman við glímepíríð sem viðbót við metformín^a

| | Empagliflozin 25 mg | Glímepíríð^b |
|---|----------------------------|-------------------------------|
| Fjöldi | 765 | 780 |
| HbA1c (%) | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 7,92 | 7,92 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,66 | -0,55 |
| Munur miðað við glímepíríð ¹ (97,5% CI) | -0,11* (-0,20; -0,01) | |
| Fjöldi | 690 | 715 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildi HbA1c ≥7%² | 33,6 | 30,9 |
| Fjöldi | 765 | 780 |
| Líkamsþyngd (kg) | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 82,52 | 83,03 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -3,12 | 1,34 |
| Munur miðað við glímepíríð ¹ (97,5% CI) | -4,46** (-4,87; -4,05) | |
| Fjöldi | 765 | 780 |
| Slagbilsþrýstingur (mmHg)² | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 133,4 | 133,5 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -3,1 | 2,5 |
| Munur miðað við glímepíríð ¹ (97,5% CI) | -5,6** (-7,0; -4,2) | |

^a Greining á heildarþýði þar sem notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð hóst

^b Allt að 4 mg af glímepíríði

¹ Meðaltal aðlagð að grunnildi

² Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð voru skert

* p-gildi <0,0001 fyrir jafngildi og p-gildi = 0,0153 fyrir umfram ávinning

** p-gildi <0,0001

Viðbót við insúlínmeðferð

Empagliflozin sem viðbót við meðferð með insúlíni oft á dag

Verkun og öryggi empagliflozins sem viðbót við gjöf insúlíns oft á dag, með eða án samhliða meðferðar með metformíni, var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 52 vikur. Insúlínkammtinum var haldið stöðugum fyrstu 18 og síðustu 12 vikurnar en var aðlagður til að ná glúkósagildum <100 mg/dl [5,5 mmól/l] fyrir máltíðir og <140 mg/dl [7,8 mmól/l] eftir máltíðir á vikum 19 til 40.

Eftir 18 vikur skilaði meðferð með empagliflozini tölfræðilega marktækri breytingu til batnaðar á HbA1c samanborið við lyfleysu (sjá töflu 8).

Eftir 52 vikur hafði meðferð með empagliflozini leitt til tölfræðilega marktækrar lækkunar á HbA1c og dregið úr notkun insúlíns samanborið við lyfleysu og leitt til lækkunar á fastandi plasmaglúkósa og líkamsþyngd.

Tafla 8: Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 52 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við meðferð með insúlíni oft á dag með eða án metformíns

| | Lyfleysa | Jardiance | |
|---|----------|-------------------------|--------------------------|
| | | 10 mg | 25 mg |
| Fjöldi | 188 | 186 | 189 |
| HbA1c (%) í viku 18 | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,33 | 8,39 | 8,29 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,50 | -0,94 | -1,02 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,44* (-0,61; -0,27) | -0,52* (-0,69; -0,35) |
| Fjöldi | 115 | 119 | 118 |
| HbA1c (%) í viku 52² | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,25 | 8,40 | 8,37 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,81 | -1,18 | -1,27 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,38*** (-0,62; -0,13) | -0,46* (-0,70; -0,22) |
| Fjöldi | 113 | 118 | 118 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildi HbA1c ≥7%² í viku 52 | | | |
| | 26,5 | 39,8 | 45,8 |
| Fjöldi | 115 | 118 | 117 |
| Insúlínskammtur (a.e.) í viku 52² | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 89,94 | 88,57 | 90,38 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 10,16 | 1,33 | -1,06 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -8,83# (-15,69; -1,97) | -11,22** (-18,09; -4,36) |
| Fjöldi | 115 | 119 | 118 |
| Líkamsþyngd (kg) í viku 52² | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 96,34 | 96,47 | 95,37 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 0,44 | -1,95 | -2,04 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -2,39* (-3,54; -1,24) | -2,48* (-3,63; -1,33) |

¹ Meðaltal aðlagð að grunnildi

² Vikur 19 til 40: Áætlun um meðferð að markmiði með aðlögun insúlínkammta til að ná fyrirframskilgreindum markmiðum varðandi glúkósagildi (fyrir máltíð <100 mg/dl (5,5 mmól/l), eftir máltíð <140 mg/dl (7,8 mmól/l))

* p-gildi <0,0001

** p-gildi = 0,0003

*** p-gildi = 0,0005

p-gildi = 0,0040

Empagliflozin sem viðbót við grunninsúlín

Verkun og öryggi empagliflozins sem viðbót grunninsúlín, með eða án meðferðar með metformíni og/eða súlfónýlúrealýfi, var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 78 vikur. Insúlínkammtinum var haldið stöðugum fyrstu 18 vikurnar en var aðlagður til að ná fastandi plasmaglúkósa <110 mg/dl þær 60 vikur sem eftir voru.

Eftir 18 vikur skilaði meðferð með empagliflozini tölfraðilega marktækri breytingu til batnaðar á HbA1c (sjá töflu 9).

Eftir 78 vikur hafði meðferð með empagliflozini leitt til tölfraðilega marktækrar lækkunar á HbA1c og dregið úr notkun insúlíns samanborið við lyfleysu. Enn fremur leiddi empagliflozin til lækkunar á fastandi plasmaglúkósa, líkamsþyngd og blóðþrýstingi.

Tafla 9 Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 78 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við grunninsúlín með eða án metformíns eða súlfónýlúrealýfs^a

| | Lyfleysa | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg |
|---|----------|-------------------------|-------------------------|
| Fjöldi | 125 | 132 | 117 |
| HbA1c (%) í viku 18 | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,10 | 8,26 | 8,34 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,01 | -0,57 | -0,71 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,56* (-0,78; -0,33) | -0,70* (-0,93; -0,47) |
| Fjöldi | 112 | 127 | 110 |
| HbA1c (%) í viku 78 | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,09 | 8,27 | 8,29 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,02 | -0,48 | -0,64 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -0,46* (-0,73; -0,19) | -0,62* (-0,90; -0,34) |
| Fjöldi | 112 | 127 | 110 |
| Skammtur grunninsúlíns (a.e./sólarhring) í viku 78 | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 47,84 | 45,13 | 48,43 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 5,45 | -1,21 | -0,47 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (97,5% CI) | | -6,66** (-11,56; -1,77) | -5,92** (-11,00; -0,85) |

^a Greining á heildarþýði þar sem notast var við upplýsingar varðandi einstaklinga sem luku meðferð, sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en neyðarlyf var gefið til að ná stjórn á blóðsykri

¹ Meðaltal aðlagð að grunnlíni

* p-gildi <0,0001

** p-gildi <0,025

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi, niðurstöður 52 vikna samanburðarrannsóknar með lyfleysu

Verkun og öryggi empagliflozins sem viðbót við meðferð við sykursýki var metið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 52 vikur. Meðferð með empagliflozini leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á HbA1c (sjá töflu 10) og klínískt mikilvægrar breytingar til batnaðar á fastandi plasmaglúkósa samanborið við lyfleysu eftir 24 vikur. Breyting til batnaðar á HbA1c, líkamsþyngd og blóðþrýstingi var viðvarandi fram að 52. viku.

Tafla 10 Niðurstöður eftir 24 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu með empagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með skerta nýrnastarfsemi^a

| | Lyfleysa | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg | Lyfleysa | Empagliflozin 25 mg |
|---|--|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| | eGFR ≥60 til <90 ml/mín./1,73 m ² | | | eGFR ≥30 til <60 ml/mín./1,73 m ² | |
| Fjöldi | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| HbA1c (%) | | | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 8,09 | 8,02 | 7,96 | 8,04 | 8,03 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 0,06 | -0,46 | -0,63 | 0,05 | -0,37 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (95% CI) | | -0,52* (-0,72; -0,32) | -0,68* (-0,88; -0,49) | | -0,42* (-0,56; -0,28) |
| Fjöldi | 89 | 94 | 91 | 178 | 175 |
| Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c <7% með grunnildi HbA1c ≥7%² | | | | | |
| Fjöldi | 6,7 | 17,0 | 24,2 | 7,9 | 12,0 |
| Fjöldi | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| Líkamsþyngd (kg)² | | | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 86,00 | 92,05 | 88,06 | 82,49 | 83,22 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | -0,33 | -1,76 | -2,33 | -0,08 | -0,98 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (95% CI) | | -1,43 (-2,09; -0,77) | -2,00 (-2,66; -1,34) | | -0,91 (-1,41; -0,41) |
| Fjöldi | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| Slagbilsþrýstingur (mmHg)² | | | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 134,69 | 137,37 | 133,68 | 136,38 | 136,64 |
| Breyting frá grunnlínu ¹ | 0,65 | -2,92 | -4,47 | 0,40 | -3,88 |
| Munur miðað við lyfleysu ¹ (95% CI) | | -3,57 (-6,86; -0,29) | -5,12 (-8,41; -1,82) | | -4,28 (-6,88; -1,68) |

^a Greining á heildarþýði þar sem notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram áður en blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð hóst

¹ Meðaltal aðlagð að grunnildi

² Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða vegna staðfestingar með raðprófun

* p<0,0001

Niðurstæða með tilliti til hjarta- og æðakerfisins

Í tvíblindu EMPA-REG OUTCOME samanburðarrannsókninni með lyfleysu var gerður samanburður á sameinuðum upplýsingum fyrir 10 mg og 25 mg skammta af empagliflozini og lyfleysu sem var gefin til viðbótar við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og þekktan hjarta- og æðasjúkdóm. Alls voru 7.020 sjúklingar meðhöndlaðir (10 mg af empagliflozini: 2.345, 25 mg af empagliflozini: 2.342, lyfleysa: 2.333) og þeim fylgt eftir að miðgildi í 3,1 ár. Meðalaldurinn var 63 ár, meðalgildi HbA1c var 8,1% og 71,5% voru karlar. Við grunnildi fengu 74% sjúklinga meðferð með metformini, 48% með insúlíni og 43% með súlfónýlúrelyfi. Um það bil helmingur sjúklinganna (52,2%) var með eGFR sem var 60-90 ml/mín./1,73 m², 17,8% sem var 45-60 ml/mín./1,73 m² og 7,7% sem var 30-45 ml/mín./1,73 m².

Eftir 12 vikur sást bæting á aðlöguðu meðaltali (SE) HbA1c miðað við grunnildi upp á 0,11% (0,02) í lyfleysuhópnum og 0,65% (0,02) og 0,71% (0,02) hjá þeim sem fengu empagliflozin 10 og 25 mg. Eftir fyrstu 12 vikurnar var blóðsykursstjórnun finnstillt óháð rannsóknarmeðferð. Því voru áhrifin veikari eftir 94 vikur, er aðlöguð meðalbæting (SE) á HbA1c var 0,08% (0,02) í lyfleysuhópnum og 0,50% (0,02) og 0,55% (0,02) hjá þeim sem fengu empagliflozin 10 og 25 mg.

Empagliflozin sýndi yfirburði við að koma í veg fyrir sameiginlega aðalendapunktinn dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, samanborið við lyfleysu. Meðferðaráhrifin stöfuðu af marktækri fækkun á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma en engar marktækar breytingar komu fram hvað varðar hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt. Fækkun dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var sambærileg fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini (mynd 1) og var staðfest með bættri heildarlifun (tafla 11). Áhrif empagliflozins á sameiginlega aðalendapunktinn dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt voru að mestu óháð blóðsykurstjórnun eða nýrnastarfsemi (eGFR) og voru almennt svipuð fyrir alla eGFR flokka allt niður í eGFR 30 ml/mín./1,73 m² í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni.

Verkun til að fyrirbyggja dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hefur ekki verið endanlega staðfest hjá sjúklingum sem nota empagliflozin samhliða DPP-4 hemlum eða hjá sjúklingum af svarta kynþættinum, þar sem fjöldi einstaklinga úr þessum hópum í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni var takmarkaður.

Tafla 11: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, lyfjapættir hans og dánartíðni^a

| | Lyfleysa | Empagliflozin^b |
|--|-----------------|----------------------------------|
| Fjöldi | 2.333 | 4.687 |
| Tími fram að fyrsta tilviki dauðsfalls af völdum CV, MI sem ekki var banvænt eða slags sem ekki var banvænn (%) | 282 (12,1) | 490 (10,5) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95,02% CI)* | | 0,86 (0,74; 0,99) |
| p-gildi fyrir yfirburði | | 0,0382 |
| Fjöldi dauðsfalla af völdum CV (%) | 137 (5,9) | 172 (3,7) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,62 (0,49; 0,77) |
| p-gildi | | <0,0001 |
| Fjöldi MI sem ekki voru banvæn (%) | 121 (5,2) | 213 (4,5) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,87 (0,70; 1,09) |
| p-gildi | | 0,2189 |
| Fjöldi slaga sem ekki voru banvæn (%) | 60 (2,6) | 150 (3,2) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 1,24 (0,92; 1,67) |
| p-gildi | | 0,1638 |
| Fjöldi dauðsfalla af öllum orsökum (%) | 194 (8,3) | 269 (5,7) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,68 (0,57; 0,82) |
| p-gildi | | <0,0001 |
| Fjöldi dauðsfalla ekki af völdum CV (%) | 57 (2,4) | 97 (2,1) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,84 (0,60; 1,16) |

CV = hjarta- og æðasjúkdómur, MI = hjartadrep

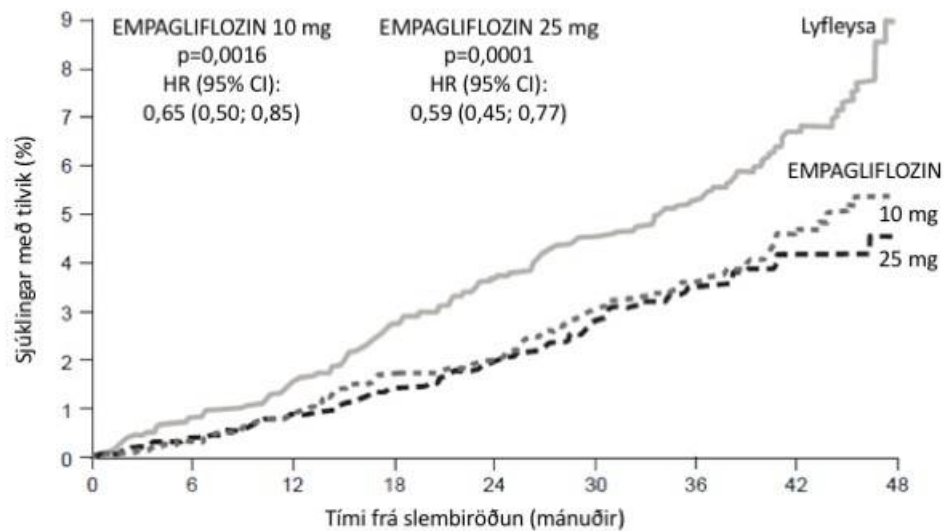
^a Meðferðarhópur (treated set, TS), þ.e. sjúklingar sem hafa fengið a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu

^b Sameinaðar upplýsingar fyrir 10 mg og 25 mg skammta af empagliflozini

* Þar sem gögn úr rannsókninni voru tekin með í bráðabirgðagreiningu var notað tvíhliða 95,02% öryggisbil sem samsvarar p-gildi sem er lægra en 0,0498 fyrir marktækni.

Mynd 1 Tími fram að tilviki dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni

Einstaklingsbundnir skammtar af empagliflozini samanborið við lyfleysu



| Fjöldi í hættu | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| EMPAGLIFLOZIN 10 mg | 2.345 | 2.327 | 2.305 | 2.274 | 2.055 | 1.542 | 1.303 | 847 | 201 |
| EMPAGLIFLOZIN 25 mg | 2.342 | 2.324 | 2.303 | 2.282 | 2.073 | 1.537 | 1.314 | 875 | 213 |
| Lyfleysa | 2.333 | 2.303 | 2.280 | 2.243 | 2.012 | 1.503 | 1.281 | 825 | 177 |

Hjartabilun sem krefst innlagnar á sjúkrahús

Í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni dró empagliflozin úr hættu á hjartabilun sem krafðist innlagnar á sjúkrahús samanborið við lyfleysu (empagliflozin 2,7%; lyfleysa 4,1%; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nýrnakvilli

Í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni var HR 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) fyrir empagliflozin (12,7%) samanborið við lyfleysu (18,8%) á tímabilinu fram að fyrsta tilviki nýrnakvilla.

Að auki voru fleiri tilvik (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) þar sem albúmín í þvagi var viðvarandi í eðlilegu horfi eða viðvarandi með mikróalbúmínigiu (49,7%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini samanborið við lyfleysu (28,8%) og voru með makróalbúmínigiu við grunnildi.

Fastandi plasmaglúkósi

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi einlyfjameðferð með empagliflozini eða viðbótarmeðferð samhliða metformíni, píóglítasóni eða metformíni auk súlfónýlúrealyfs til meðalbreytinga frá grunnlínu á fastandi plasmaglúkósa um -20,5 mg/dl [-1,14 mmól/l] með 10 mg af empagliflozini og -23,2 mg/dl [-1,29 mmól/l] með 25 mg af empagliflozini samanborið við lyfleysu (7,4 mg/dl [0,41 mmól/l]). Þessi áhrif komu fram eftir 24 vikur og voru viðvarandi í 76 vikur.

Glúkósi 2 klst. eftir máltíð

Meðferð með empagliflozini sem viðbót við metformín eða metformín og súlfónýlúrealyf leiddi til klínískt mikilvægrar lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð (matarþolspróf) í 24. viku (viðbót við metformín: lyfleysa +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, viðbót við metformín og súlfónýlúrealyf: lyfleysa -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Sjúklingar með hátt grunnildi HbA1c >10%

Í fyrirframskilgreindri heildargreiningu (pooled analysis) á þremur 3. stigs rannsóknum kom fram að opin meðferð með 25 mg af empagliflozini hjá sjúklingum með verulega blóðsykurshækkun (N=184, meðalgrunnildi HbA1c 11,15%) leiddi til klínískt mikilvægrar lækkunar á HbA1c frá grunnlínu um

3,27% í viku 24. Í þessum rannsóknum var hvorki lyfleysuhópur né hópur sem fékk meðferð með 10 mg af empagliflozin.

Líkamsþyngd

Í fyrirframskilgreindri heildargreiningu á fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram að meðferð með empagliflozini leiddi til þyngdartaps (-0,24 kg með lyfleysu, -2,04 kg með 10 mg af empagliflozini og -2,26 kg með 25 mg af empagliflozini) eftir 24 vikur, sem var viðvarandi fram að 52. viku (-0,16 kg með lyfleysu, -1,96 kg með 10 mg af empagliflozini og -2,25 kg með 25 mg af empagliflozini).

Blóðþrýstingur

Verkun og öryggi empagliflozins var metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 12 vikur, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háan blóðþrýsting á öðru sykursýkislyfi og allt að tveimur blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Meðferð með empagliflozini einu sinni á sólarhring leiddi til tölfræðilega marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c og meðalgilda slagbilsþrýstings og þanbilsþrýstings á sólarhring samkvæmt sólarhringsmælingu á blóðþrýstingi (sjá töflu 12). Meðferð með empagliflozini lækkaði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting í sitjandi stöðu.

Tafla 12 Niðurstöður varðandi verkun eftir 12 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu og empagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á^a

| | Lyfleysa | Jardiance | |
|---|----------|------------------------|-----------------------|
| | | 10 mg | 25 mg |
| Fjöldi | 271 | 276 | 276 |
| HbA1c (%) eftir 12 vikur¹ | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 7,90 | 7,87 | 7,92 |
| Breyting frá grunnlínu ² | 0,03 | -0,59 | -0,62 |
| Munur miðað við lyfleysu ² (95% CI) | | -0,62* (-0,72; -0,52) | -0,65* (-0,75; -0,55) |
| 24 klst. slagbilsþrýstingur eftir 12 vikur³ | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 131,72 | 131,34 | 131,18 |
| Breyting frá grunnlínu ⁴ | 0,48 | -2,95 | -3,68 |
| Munur miðað við lyfleysu ⁴ (95% CI) | | -3,44* (-4,78; -2,09) | -4,16* (-5,50; -2,83) |
| 24 klst. þanbilsþrýstingur eftir 12 vikur³ | | | |
| Grunnlína (meðaltal) | 75,16 | 75,13 | 74,64 |
| Breyting frá grunnlínu ⁵ | 0,32 | -1,04 | -1,40 |
| Munur miðað við lyfleysu ⁵ (95% CI) | | -1,36** (-2,15; -0,56) | -1,72* (-2,51; -0,93) |

^a Greining á heildarþýði

¹ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðsykurslækkandi neyðarmedferð voru skert

² Meðaltal aðlagð að grunnildi HbA1c, grunnildi eGFR, landafræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

³ Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðsykurslækkandi neyðarmedferð eða eftir að blóðþrýstingslækkandi neyðarmedferð var breytt voru skert

⁴ Meðaltal aðlagð að grunnildi slagbilsþrýstings, grunnildi HbA1c, grunnildi eGFR, landafræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

⁵ Meðaltal aðlagð að grunnildi þanbilsþrýstings, grunnildi HbA1c, grunnildi eGFR, landafræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

* p-gildi <0,0001

** p-gildi <0,001

Í fyrirframskilgreindri heildargreiningu á fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram að meðferð með empagliflozini leiddi til lækkunar á slagbilsþrýstingi (10 mg af empagliflozini: -3,9 mmHg; 25 mg af empagliflozini: -4,3 mmHg) samanborið við lyfleysu

(-0,5 mmHg) og á þanbilsþrýstingi (10 mg af empagliflozini: -1,8 mmHg; 25 mg af empagliflozini: -2,0 mmHg) samanborið við lyfleysu (-0,5 mmHg) eftir 24vikur og var viðvarandi fram að 52. viku.

Hjartabilun

Empagliflozin hjá sjúklingum með hjartabilun og skert útfallsbrot

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu (EMPEROR-Reduced) var gerð hjá 3.730 sjúklingum með langvinna hjartabilun (New York Heart Association [NYHA] II-IV) og skert útfallsbrot (LVEF \leq 40%) til að meta verkun og öryggi 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring sem viðbót við hefðbundna meðferð við hjartabilun. Aðalendapunkturinn var tíminn fram að fyrsta metna (adjudicated) tilviki sem var annað hvort dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkráhusinnlögn vegna hjartabilunar (HHF). Hallatala breytinga (slope of change) fyrir tilvik metinna sjúkráhusinnlögn vegna hjartabilunar (fyrstu og endurtekinna) og eGFR (CKD-EPI)_{cr} frá grunnildi var tekin með í staðfestingarprófunina. Meðferð við hjartabilun við grunnildi fól í sér ACE-hemla/angíótensínviðtakablokka/angíótensínviðtaka-neprilýsín hemla (88,3%), betablokka (94,7%), saltsteraviðtakablokka (71,3%) og þvagræsilyf (95,0%)

Alls var 1.863 sjúklingum slembiraðað til að fá 10 mg af empagliflozini (lyfleysa: 1.867) og var þeim fylgt eftir í að miðgildi 15,7 mánuði. Rannsóknarþýðið samanstóð af 76,1% karla og 23,9% kvenna og meðalaldurinn var 66,8 ár (bil: 25-94 ár), 26,8% voru 75 ára eða eldri. 70,5% af rannsóknarþýðinu voru hvítir, 18,0% asískir og 6,9% svartir/bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Við slembiröðun voru 75,1% sjúklinganna með NYHA af flokki II, 24,4% af flokki III og 0,5% af flokki IV. Meðaltal LVEF var 27,5%. Við grunnildi var meðaltal eGFR 62,0 ml/mín./1,73 m² og miðgildi hlutfalls albúmins og kreatínins í þvagi (UACR) 22 mg/g. Um það bil helmingur sjúklinganna (51,7%) var með eGFR \geq 60 ml/mín./1,73 m², hjá 24,1% var það 45 til <60 ml/mín./1,73 m², hjá 18,6% var það 30 til <45 ml/mín./1,73 m² og hjá 5,3% var það 20 til <30 ml/mín./1,73 m².

Empagliflozin sýndi yfirburði við að draga úr hættu á samsetta aðalendapunktinum dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkráhusinnlögn vegna hjartabilunar samanborið við lyfleysu. Að auki dró empagliflozin verulega úr hættu á sjúkráhusinnlögn vegna hjartabilunar (fyrstu og endurtekinna) og dró verulega úr tíðni lækkunar á eGFR (tafla 13; myndir 2 og 3).

Tafla 13: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, þætti hans og tvo helstu aukaendapunktana sem felast í fyrirfram tilgreindu staðfestingarprófuninni

| | Lyfleysa | Empagliflozin 10 mg |
|--|------------|---------------------|
| N | 1.867 | 1.863 |
| Tími fram að fyrsta dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkráhusinnlögn vegna hjartabilunar, N (%) | 462 (24,7) | 361 (19,4) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)* | | 0,75 (0,65; 0,86) |
| p-gildi fyrir yfirburði | | <0,0001 |
| Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms, N (%) | 202 (10,8) | 187 (10,0) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,92 (0,75; 1,12) |
| Sjúkráhusinnlögn vegna hjartabilunar (fyrsta tilvik), N (%) | 342 (18,3) | 246 (13,2) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,69 (0,59; 0,81) |
| Sjúkráhusinnlögn vegna hjartabilunar (fyrsta og endurtekin), N fyrir tilvik | 553 | 388 |

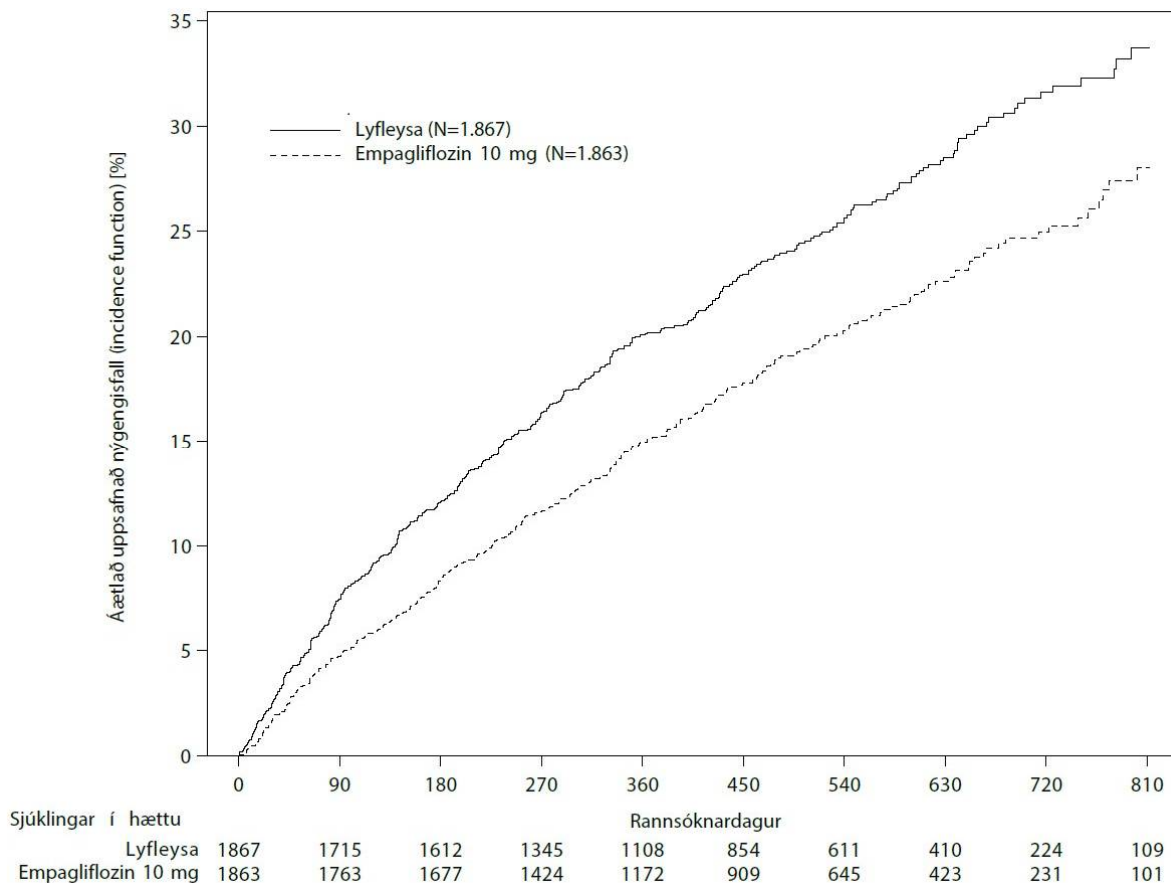
| | | |
|---|-------|-------------------|
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)* | | 0,70 (0,58; 0,85) |
| p-gildi | | 0,0003 |
| eGFR (CKD EPI)cr hallatala**, tíðni lækkunar (ml/mín./1,73m ² /ár) | -2,28 | -0,55 |
| Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 1,73 (1,10; 2,37) |
| p-gildi | | < 0,0001 |

eGFR = Áætlaður gaukulsíunarhraði, CKD EPI = Jafna fyrir faraldsfræði langvinnis nýrnasjúkdóms (Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation)

* Tilvik dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóms og tilvik sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar voru metin af óháðri klínískri tilvikanefnd og greiningin var byggð á slembiraðaða hópnum.

**Greining á hallatölu (slope) fyrir eGFR var byggð á slembiraðaða hópnum. Ássnið (intercept) er -0,95 ml/mín./1,73 m² fyrir lyfleysu og -3,02 ml/mín./1,73 m² fyrir empagliflozin. Ássniðið táknar bráð áhrif á eGFR á meðan hallatalan táknar langtímaáhrifin.

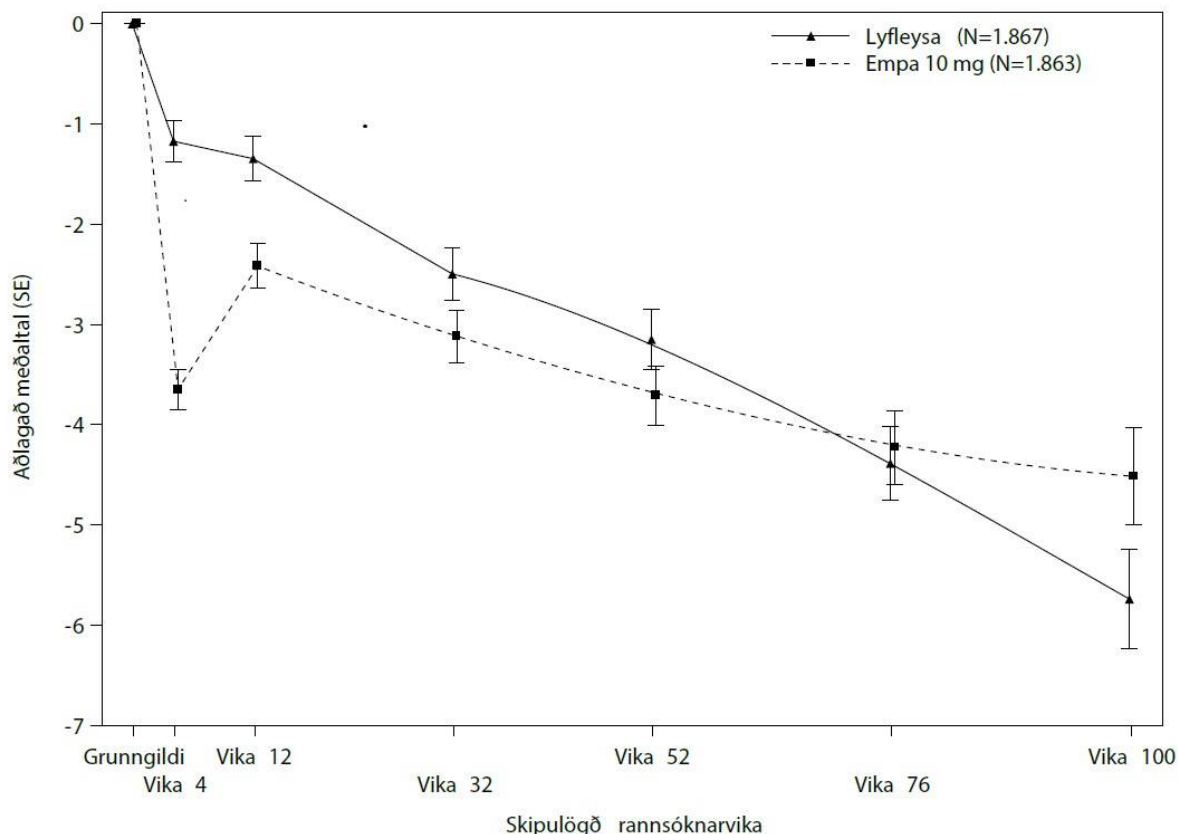
Mynd 2 Tími fram að fyrsta metna dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkrahúsinnlögna vegna hjartabilunar



Niðurstöður samsetta aðalendapunktsins voru almennt í samræmi við áhættuhlutfall (HR) undir 1 í fyrirfram tilgreindu undirhópnum, þ.m.t. hjá sjúklingum með hjartabilun, með eða án sykursýki af tegund 2 og með eða án skertrar nýrnastarfsemi (niður í eGFR sem var 20 ml/mín./1,73 m²).

Meðan á meðferð stóð var lækun eGFR með tímanum hægari hjá empagliflozin hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (mynd 3). Meðferð með 10 mg af empagliflozini dró marktækt úr tíðni lækkunar á eGFR (tafla 13) og áhrifin voru stöðug í öllum fyrirfram tilgreindum undirhópum. Hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin lækkaði eGFR í upphafi en hækkaði aftur að grunngildi eftir að meðferð var hætt, sem styður að blóðaflræðilegar breytingar eigi þátt í bráðum áhrifum empagliflozins á eGFR.

Mynd 3 Breytingar á eGFR yfir tímabil*



*eGFR (CKD-EPI) (ml/mín./1,73 m²) MMRM niðurstöður yfir tímabil – slembiraðaður hópur.

Empagliflozin hjá sjúklingum með hjartabilun og óskert útfallsbrot

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu (EMPEROR-Preserved) var gerð hjá 5.988 sjúklingum með langvinna hjartabilun (NYHA II-IV) og óskert útfallsbrot (LVEF >40%) til að meta verkun og öryggi 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring sem viðbót við hefðbundna meðferð. Aðalendapunkturinn var tíminn fram að fyrsta metna (adjudicated) tilviki sem var annað hvort dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar (HHF). Hallatala breytinga (slope of change) fyrir tilvik metinna sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar (fyrstu og endurtekinna) og eGFR (CKD-EPI)_{cr} frá grunngildi var tekin með í staðfestingarprófunina. Meðferð við grunngildi fól í sér ACE-hemla/angiótensínviðtakablokka/ angiótensínviðtaka-nepirilýsín hemla (80,7%), betablokka (86,3%), saltsteraviðtakablokka (37,5%) og þvagræsilyf (86,2%).

Alls var 2.997 sjúklingum slembiraðað til að fá 10 mg af empagliflozini (lyfleysa: 2.991) og var þeim fylgt eftir í að miðgildi 26,2 mánuði. Rannsóknarþýðið samanstóð af 55,3% karla og 44,7% kvenna og meðalaldurinn var 71,9 ár (bil: 22-100 ár), 43,0% voru 75 ára eða eldri. 75,9% af rannsóknarþýðinu voru hvítir, 13,8% asískir og 4,3% svartir/bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Við slembiröðun voru 81,5% sjúklinganna með NYHA af flokki II, 18,1% af flokki III og 0,3% af flokki IV. Rannsóknarþýðið í EMPEROR-Preserved tók til sjúklinga með LVEF <50% (33,1%), með LVEF 50 til <60% (34,4%) og LVEF ≥60% (32,5%). Við grunngildi var meðaltal eGFR 60,6 ml/mín./1,73 m² og miðgildi hlutfalls albúmíns og kreatíníns í þvagi (UACR) 21 mg/g. Um það bil helmingur sjúklinganna (50,1%) var með eGFR ≥60 ml/mín./1,73 m², hjá 26,1% var það 45 til <60 ml/mín./1,73 m², hjá 18,6% var það 30 til <45 ml/mín./1,73 m² og hjá 4,9% var það 20 til <30 ml/mín./1,73 m².

Empagliflozin sýndi yfirburði við að draga úr hættu á samsetta aðalendapunktinum dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar samanborið við lyfleysu. Að auki dró empagliflozin verulega úr hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar (fyrstu og endurtekinna) og dró verulega úr tíðni lækkunar á eGFR (tafla 14; myndir 4 og 5).

Tafla 14: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, þætti hans og tvo helstu aukaendapunktana sem felast í fyrirfram tilgreindu staðfestingarprófuninni

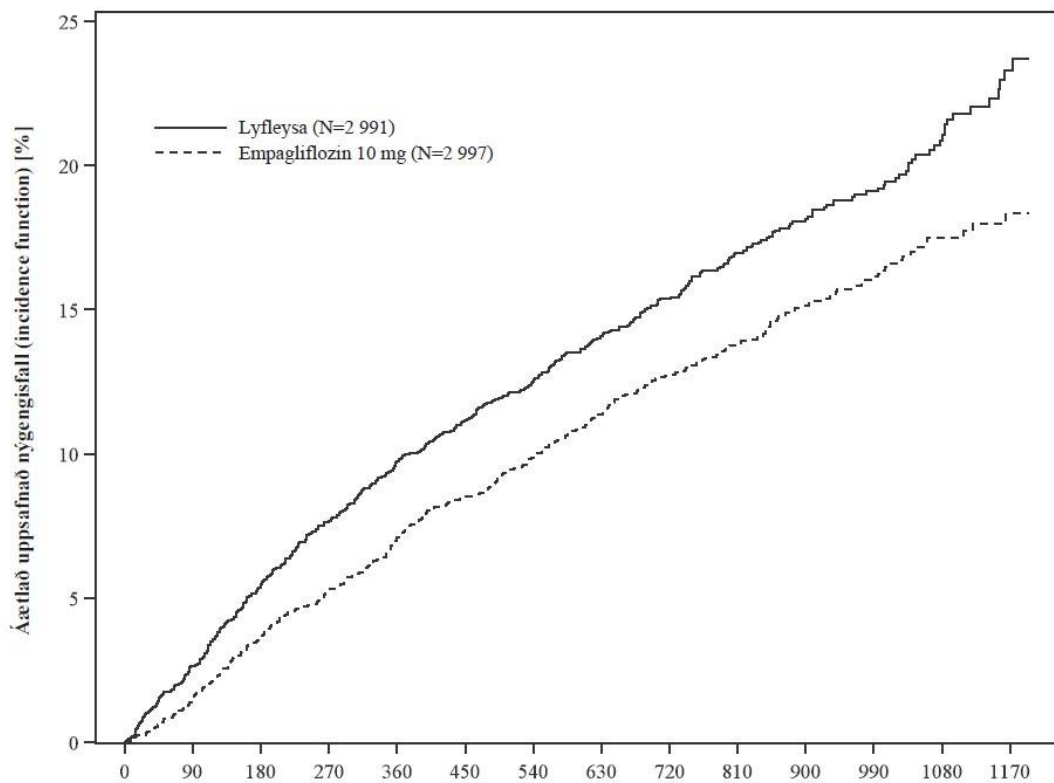
| | Lyfleysa | Empagliflozin 10 mg |
|---|-----------------|----------------------------|
| N | 2.991 | 2.997 |
| Tími fram að fyrsta dauðfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, N (%) | 511 (17,1) | 415 (13,8) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)* | | 0,79 (0,69; 0,90) |
| p-gildi fyrir yfirburði | | 0,0003 |
| Dauðfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms, N (%) | 244 (8,2) | 219 (7,3) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,91 (0,76; 1,09) |
| Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar (fyrsta tilvik), N (%) | 352 (11,8) | 259 (8,6) |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 0,71 (0,60; 0,83) |
| Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar (fyrsta og endurtekin), N fyrir tilvik | 541 | 407 |
| Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95% CI)* | | 0,73 (0,61; 0,88) |
| p-gildi | | 0,0009 |
| eGFR (CKD EPI)cr hallatala**, tíðni lækkunar (ml/mín./1,73m²/ár) | -2,62 | -1,25 |
| Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI) | | 1,36 (1,06; 1,66) |
| p-gildi | | < 0,0001 |

eGFR = Áætlaður gaukulsíunarhraði, CKD EPI = Jafna fyrir faraldsfræði langvinnis nýrnasjúkdóms (Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation)

* Tilvik dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóms og tilvik sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar voru metin af óháðri klínískri tilvikanefnd og greiningin var byggð á slembiraðaða hópnum.

**Greining á hallatölu (slope) fyrir eGFR var byggð á slembiraðaða hópnum. Ássnið (intercept) er -0,18 ml/mín./1,73 m² fyrir lyfleysu og -3,02 ml/mín./1,73 m² fyrir empagliflozin. Ássniðið táknar bráð áhrif á eGFR á meðan hallatalan táknar langtímaáhrifin.

Mynd 4 Tími fram að fyrsta metna dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkrahúsinnlögna vegna hjartabilunar

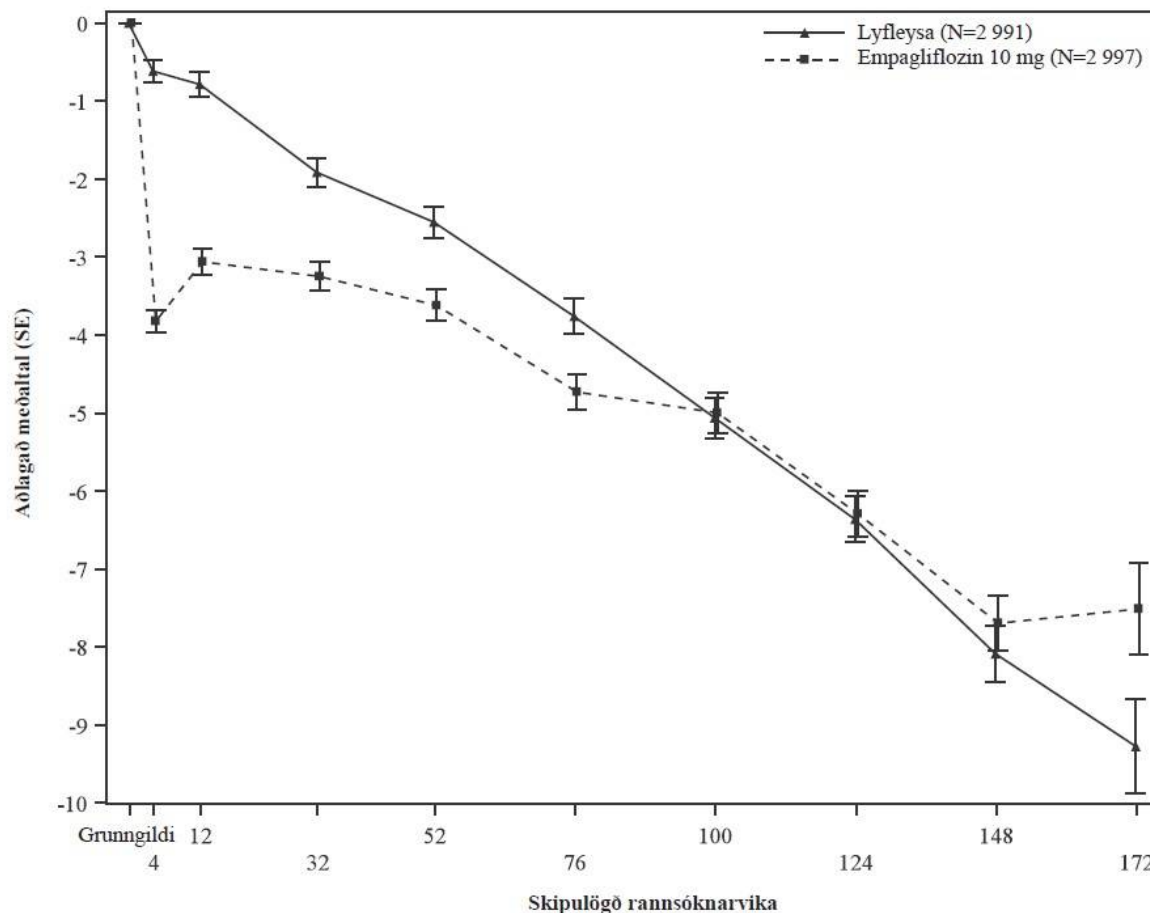


| Sjúklingar í hættu | Rannsóknardagur | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| Lyfleysa | 2991 | 2888 | 2786 | 2706 | 2627 | 2424 | 2066 | 1821 | 1534 | 1278 | 961 | 681 | 400 | 187 |
| Empagliflozin 10 mg | 2997 | 2928 | 2843 | 2780 | 2708 | 2491 | 2134 | 1858 | 1578 | 1332 | 1005 | 709 | 402 | 192 |

Niðurstöður samsetta aðalendapunktsins voru í samræmi í hverjum af fyrirfram tilgreindu undirhópunum sem flokkaðir voru t.d. eftir LVEF, sykursýkisstöðu og nýrnastarfsemi (niður í eGFR sem var 20 ml/mín./1,73 m²).

Meðan á meðferð stóð var lækkun eGFR með tímanum hægari hjá empagliflozin hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (sjá mynd 5). Meðferð með 10 mg af empagliflozini dró marktækt úr tíðni lækkunar á eGFR og áhrifin voru stöðug í öllum fyrirfram tilgreindum undirhópum (sjá töflu 14). Hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin lækkaði eGFR í upphafi en hækkaði aftur að grunnigildi eftir að meðferð var hætt, sem styður að blóðaflræðilegar breytingar eigi þátt í bráðum áhrifum empagliflozins á eGFR.

Mynd 5 Breytingar á eGFR yfir tímabil*



*eGFR (CKD-EPI) (ml/mín./1,73 m²) MMRM niðurstöður yfir tímabil – slembiraðaður hópur

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Jardiance hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Jardiance hjá öllum undirhópum barna við hjartabilun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf empagliflozins hafa verið rannsökuð ítarlega hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir inntöku frásogaðist empagliflozin hratt með hámarksþéttni í plasma með miðgildinu t_{max} 1,5 klst. eftir inntöku. Þar á eftir lækkaði plasmabéttni í tveimur fösom, með hröðum dreifingarfasa og tiltölulega hægum lokafasa. Meðalgildi flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC) og C_{max} í plasma við jafnvægi var 1.870 nmól×klst./l og 259 nmól/l með 10 mg af empagliflozini og 4.740 nmól×klst./l og 687 nmól/l með 25 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring. Altæk dreifing empagliflozins jókst í réttu hlutfalli við skammta. Lyfjahvarfarafræðilegar breytur stakra skammta empagliflozins við jafnvægi voru svipaðar og bentu til línulegra lyfjahvarfa að því er varðar tíma. Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum empagliflozins hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Gjöf 25 mg empagliflozins eftir inntöku fituríkrar og hitaeningaríkrar fæðu leiddi til örlítið minni útsetningar; AUC lækkaði um u.þ.b. 16% og C_{max} um u.þ.b. 37% samanborið við gjöf á fastandi maga. Áhrif fæðu á lyfjahvörf empagliflozins voru ekki talin klínískt marktæk og því má gefa empagliflozin með eða án matar.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi var áætlað 73,8 l á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á þýðinu. Eftir að heilbrigðum einstaklingum var gefin [^{14}C]-empagliflozinlausn til inntöku var binding við rauð blóðkorn 37% og próteinbinding í plasma 86%.

Umbrot

Engin af helstu umbrotsefnum empagliflozins fundust í plasma manna og þau umbrotsefni sem mest var af voru þrjár glúkúróníðsam tengingar (2-, 3- og 6-O-glúkúróníð). Altæk útsetning hvers umbrotsefnis fyrir sig var minni en 10% af öllum efnum tengdum lyfinu. *In vitro* rannsóknir benda til þess að umbrot empagliflozins hjá mönnum fari aðallega fram með glúkúröntengingu fyrir tilstilli úrdín 5'-dífosfóglúkúrónýltransferasa UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 og UGT1A9.

Brotthvarf

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýðinu var lokahelmingunartími sýnilegs brotthvarfs empagliflozins áætlaður 12,4 klukkustundir og sýnileg úthreinsun eftir inntöku var 10,6 l/klst. Breytileiki milli einstaklinga og afgangsbreytileiki (residual variabilities) úthreinsunar empagliflozins eftir inntöku voru 39,1% og 35,8%, talið í sömu röð. Plasmabéttni empagliflozins náði jafnvægi eftir fimmta skammt með gjöf einu sinni á sólarhring. Uppsöfnun var allt að 22% við jafnvægi, að því er varðar flatarmál undir blóðþéttiferil (AUC) í plasma, sem er í samræmi við helmingunartímann. Þegar heilbrigðir einstaklingar fengu [^{14}C]-empagliflozinlausn til inntöku skildust u.þ.b 96% af geislavirkni tengdri lyfinu út í hægðum (41%) eða þvagi (54%). Meirihluti geislavirkni tengdri lyfinu sem skildist út í hægðum var lyfið í óbreyttu formi og u.þ.b. helmingur geislavirkni tengdri lyfinu sem skildist út í þvagi var lyfið í óbreyttu formi.

Sérstakir sjúklingshópar

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR <30 - <90 ml/mín./1,73 m²) og sjúklingum með nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi hækkaði AUC empagliflozins um u.þ.b. 18%, 20%, 66% og 48%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var svipuð hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var u.þ.b. 20% hærri hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að sýnileg úthreinsun empagliflozins eftir inntöku minnkaði, með minnkun á eGFR sem leiddi til aukinnar útsetningar fyrir lyfinu.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh flokkuninni hækkaði AUC empagliflozins um u.þ.b. 23%, 47% og 75% og C_{max} um u.þ.b. 4%, 23% og 48%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Líkamsþyngdarstuðull

Líkamsþyngdarstuðull hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf empagliflozins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Í þessari greiningu var áætlað að AUC væri 5,82%, 10,4% og 17,3% lægra hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðulinn 30, 35 og 45 kg/m², talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m².

Kyn

Kyn hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf empagliflozins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Kynþáttur

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætlað að AUC væri 13,5% hærra hjá einstaklingum af asískum kynþætti með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m² en hjá einstaklingum af öðrum kynþætti með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m².

Aldraðir

Aldur hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf empagliflozins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Börn

Í 1. stigs rannsókn á börnum voru lyfjahvörf og lyfhrif empagliflozins (5 mg, 10 mg og 25 mg) skoðuð hjá börnum og unglíngum ≥ 10 til < 18 ára með sykursýki af tegund 2. Lyfjahvarfafraeðileg og lyfhrifafræðileg svörun var í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni, frjósemi og þroska snemma á fósturvísisskeiði.

Í langtímarannsóknum á eiturverkunum hjá nagdýrum og hundum sást merki um eiturverkanir við útsetningu fyrir tífoldum meðferðarskammti af empagliflozini eða meira. Meirihluti eiturverkana var í samræmi við aukin lyfjafræðileg áhrif tengdum tapi á glúkósa með þvagi og blóðsaltaójafnvægi, þ. á m. þyngdartap og minnkun líkamsfitu, aukin matarneysla, niðurgangur, vessaþurrð, lækkan glúkósa í sermi og aukning á öðrum breytum í sermi, sem endurspeglar aukin umbrot próteina og nýmyndun glúkósa, breytingar tengdar þvagfærum, svo sem ofsamiga og sykurmiga, og smásæjar breytingar, þ. á m. steinefnaútfelling í nýra og sumum mjúkvæfjum og æðavefjum. Smásæjar vísbendingar komu fram um áhrif óhóflegrar lyfjafræðilegrar verkunar á nýra hjá sumum tegundum, þ. á m. útvíkkun nýrnapipla og steinefnaútfelling í nýrnapiplum og nýrnaskjóðum með u.þ.b. ferfalt meiri útsetningu (AUC) miðað við 25 mg meðferðarskammt af empagliflozini.

Empagliflozin hefur ekki áhrif á erfðæfni.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum jók empagliflozin ekki tíðni æxlamyndunar hjá kvenkyns rottum upp að stærsta skammtinum, 700 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 72-faldri hámarksútsetningu (AUC) við meðferðarskammt empagliflozins. Hjá karlkyns rottum sást meðferðartengdar góðkynja æðameinsemdir (blóðæðaæxli) í garnahengiseitlum við stærsta skammt, en ekki við 300 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 26-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Millifrumuæxli í eistum sást oftast hjá rottum við 300 mg/kg/sólarhring og stærri skammta, en ekki við 100 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 18-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Bæði æxlin eru algeng hjá rottum en ólíklegt er að þau hafi þýðingu fyrir menn.

Empagliflozin jók ekki tíðni æxlamyndunar hjá kvenkyns músum með skömmtum upp að 1.000 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 62-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Empagliflozin hafði í för með sér æxli í nýrum hjá karlkyns rottum við 1.000 mg/kg/sólarhring, en ekki við 300 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 11-faldri hámarksútsetningu við meðferðarskammt empagliflozins. Verkunarháttur í tengslum við þessi æxli er háður náttúrulegri tilhneigingu karlkyns músa til meina í nýrum og umbrotsferli sem endurspeglar ekki umbrotsferli hjá mönnum. Æxli í nýrum hjá karlkyns músum eru ekki talin hafa þýðingu fyrir menn.

Empagliflozin hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði við útsetningu umfram útsetningu með meðferðarskömmtum hjá mönnum. Empagliflozin hafði ekki

vanskapandi áhrif þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar. Empagliflozin olli einnig bognum beinum í útlimum hjá rottum og aukinni tíðni fósturvísis-/fósturmissis hjá kaninum við skammta sem ollu eiturveknum hjá móður.

Í rannsóknum á eiturvekunum fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sást minnkuð þyngdaraukning hjá afkvæmum við útsetningu móður fyrir u.þ.b. fjórfaldri hámarksútsetningu fyrir empagliflozini með meðferðarskammti. Engin slík áhrif sáust við altæka útsetningu sem jafngildir hámarksútsetningu fyrir empagliflozini við meðferðarskammt. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafi þýðingu fyrir menn.

Í rannsókn á eiturvekunum hjá ungum rottu, þar sem empagliflozin var gefið frá 21. degi eftir fæðingu að 90. degi eftir fæðingu, sást óskaðleg, minniháttar til væg útvíkkun í nýrnapiplum og grindarholi, aðeins við 100 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar u.þ.b. 11-földum hámarksskammti hjá mönnum, 25 mg. Þessi áhrif sáust ekki 13 vikum eftir að hætt var að gefa lyfið.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Natríumkroskarmellósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Makrógól (400)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Rifgataðar stakskammtaþynnur úr PVC/áli.

Pakkningastærðir: 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 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. maí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. febrúar 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af empagliflozini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 filmuhúðuð tafla
10 x 1 filmuhúðuð tafla
14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
70 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jardiance 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnur (rifgataðar)

1. HEITI LYFS

Jardiance 10 mg töflur
empagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af empagliflozini.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 filmuhúðuð tafla
10 x 1 filmuhúðuð tafla
14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
70 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jardiance 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnur (rifgataðar)

1. HEITI LYFS

Jardiance 25 mg töflur
empagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur
empagliflozin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Jardiance og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jardiance
3. Hvernig nota á Jardiance
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jardiance
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jardiance og við hverju það er notað

Upplýsingar um Jardiance

Jardiance inniheldur virka efnið empagliflozin.

Jardiance tilheyrir flokki lyfja sem kallast hemlar samflutningspróteins natríumglúkósa 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2).

Við hverju Jardiance er notað

Sykursýki af tegund 2

- Jardiance er notað til meðferðar við sykursýki af tegund 2 hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) sem ekki næst nægileg stjórn á með eingöngu sérhæfðu mataræði og hreyfingu.
- Sjúklingar sem ekki geta notað metformín (sem er annað sykursýkislyf) mega nota Jardiance án annarra lyfja.
- Einnig má nota Jardiance með öðrum lyfjum til meðferðar við sykursýki. Slík lyf geta verið til inntöku eða gefin með inndælingu, svo sem insúlín.

Jardiance virkar með því að hamla SGLT2 próteininu í nýrum. Þetta veldur því að blóðsykur (glúkósi) skilst út með þvaginu. Þannig lækkar Jardiance magn sykurs í blóðinu.

Þetta lyf getur einnig hjálpað til við að koma í veg fyrir hjartasjúkdóm hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Mikilvægt er að þú fylgir áfram áætlun um sérhæft mataræði og hreyfingu samkvæmt fyrirmælum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

Hjartabilun

- Jardiance er notað til að meðhöndla hjartabilun hjá fullorðnum sjúklingum með einkenni vegna skertrar virkni hjartans.

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Sykursýki af tegund 2 er sjúkdómur sem bæði má rekja til erfðavísa og lífstíls. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 framleiðir brisið ekki nógu mikið af insúlíni til að hafa stjórn á glúkósa í blóðinu og líkaminn getur ekki nýtt eigið insúlín á skilvirkan hátt. Afleiðing þessa er hár blóðsykur, sem getur leitt til heilsufarsvandamála á borð við hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðstreymis í útlimum.

Hvað er hjartabilun?

Hjartabilun á sér stað þegar hjartað er of veikt eða stíft og getur ekki starfað nægilega vel. Þetta getur leitt til alvarlegra heilbrigðisvandamála og valdið því að sjúklingurinn þarf að leggjast inn á sjúkrahús. Algengustu einkenni hjartabilunar eru mæði, þreytutilfinning eða mikil, stöðug þreyta ásamt þrota í ökkulum.

Jardiance hjálpar til við að vernda hjartað frá því að verða enn veikara og dregur úr einkennum.

2. Áður en byrjað er að nota Jardiance

Ekki má nota Jardiance

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir empaglíflozini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús:

Ketónblóðsýring

- ef þú finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum, verk í maga, miklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrætti, sætu bragði eða málmbragði í munni eða einkennilegri lykt af þvagi eða svita skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um „ketónblóðsýringu“ sem er mjög sjaldgæft en alvarlegt vandamál sem getur verið banvænt og getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns „ketóna“ í þvagi eða blóði samkvæmt prófunum. Hætta á ketónblóðsýringu getur verið meiri með langri föstu, mikilli áfengisneyslu, ofþornun, skyndilegri minnkun insúlínsskammts eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað og meðan á meðferð stendur:

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1. Þessi tegund kemur venjulega fram á unga aldri, þá framleiðir líkaminn ekki insúlín. Þú átt ekki að taka Jardiance ef þú ert með sykursýki af tegund 1.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm – lækningin gæti takmarkað skammtinn við 10 mg einu sinni á dag eða beðið þig um að taka annað lyf (sjá einnig kafla 3 „Hvernig nota á Jardiance“).
- ef þú ert með alvarlegan lífrarsjúkdóm – lækningin gæti beðið þig um að taka annað lyf.
- ef þú gætir verið í hættu á vökvaskorti, til dæmis:
 - ef þú ert með uppköst, niðurgang eða hita eða getur ekki borðað eða drukkið
 - ef þú tekur lyf sem auka þvagmyndun [þvagræsilyf] eða lækka blóðþrýsting
 - ef þú ert 75 ára eða eldri.

Möguleg einkenni eru talin upp í kafla 4 undir „Vökvaskortur“. Lækningin gæti beðið þig um að hætta að nota Jardiance þar til þú jafnar þig, til að koma í veg fyrir of mikið vökvatap. Spurðu um leiðir til að koma í veg fyrir vökvaskort.

- ef þú ert með alvarlega sýkingu í nýra eða þvagfærum ásamt hita. Lækningin gæti beðið þig um að hætta að nota Jardiance þar til þú jafnar þig.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast

drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.

Umhirða fóta

Eins og við á um alla sjúklinga með sykursýki er mikilvægt að þú athugir fætur þína reglulega og fylgir öllum öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsfólks um umhirðu fóta.

Nýrnastarfsemi

Skoða þarf nýrun áður en þú byrjar að taka lyfið og á meðan þú notar það.

Sykur í þvagi

Vegna verkunarháttar lyfsins mælist sykur í þvagini á meðan lyfið er notað.

Börn og unglingar

Jardiance er ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Jardiance

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Mikilvægt er að segja læknum frá því:

- ef þú tekur lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf). Læknirinn gæti beðið þig um að hætta notkun Jardiance. Möguleg einkenni of mikils vökvataps úr líkamanum eru talin upp í kafla 4.
- ef þú notar önnur blóðsykurslækkandi lyf, svo sem insúlín eða súlfónýlúrealyf. Hugsanlegt er að læknirinn vilji minnka skammt þessara lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykur lækki of mikið (blóðsykursfall).
- ef þú tekur litíum, vegna þess að Jardiance getur lækkað magn litíums í blóðinu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má nota Jardiance á meðgöngu. Ekki er vitað hvort Jardiance hefur skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Jardiance. Ekki er vitað hvort Jardiance berst í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Jardiance hefur lítill áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Notkun lyfsins í samsettri meðferð með lyfjum sem kallast súlfónýlúrealyf eða með insúlíni getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur haft í för með sér einkenni á borð við skjálfta, aukna svitamyndun og breytingu á sjón og haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar eða tæki ef þú finnur fyrir sundli við notkun Jardiance.

Jardiance inniheldur laktósa

Jardiance inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Jardiance inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Jardiance

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur af Jardiance er ein 10 mg tafla einu sinni á sólarhring. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 mun lækningin ákveða hvort skammturinn verði aukinn í 25 mg einu sinni á sólarhring ef þörf krefur, til að hjálpa til við að hafa stjórn á blóðsykrinum.
- Lækningin gæti takmarkað skammtinn við 10 mg einu sinni á sólarhring ef þú ert með nýrnasjúkdóm.
- Lækningin ávísar þeim styrkleika sem er réttur fyrir þig. Ekki má breyta skammtinum nema lækningin hafi gefið fyrirmæli um það.

Notkun lyfsins

- Gleypu töfluna heila með vatni
- Taka má töfluna með eða án matar
- Taka má töfluna á hvaða tíma dags sem er. Hins vegar skal reyna að taka hana alltaf á sama tíma dags. Það hjálpar þér að muna að taka hana.

Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 getur verið að lækningin ávísi Jardiance með öðru sykursýkislyfi. Mundu að taka öll lyf samkvæmt fyrirmælum læknisins til að ávinningur fyrir heilsuna verði sem mestur.

Viðeigandi mataræði og hreyfing hjálpa líkamanum að nýta blóðsykurinn betur. Meðan á meðferð með Jardiance stendur er mikilvægt að halda áfram að fylgja áætluninni um mataræði og hreyfingu sem lækningin ráðlagði.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Jardiance en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða fara tafarlaust á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins með þér.

Ef gleymist að taka Jardiance

Hvernig bregðast á við ef gleymist að taka töflu fer eftir hversu langt er þangað til taka á næsta skammt.

- Ef 12 klukkustundir eða lengra er þangað til taka á næsta skammt skaltu taka Jardiance um leið og þú manst eftir því. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef minna en 12 klukkustundir eru þangað til taka á næsta skammt skaltu sleppa að taka skammtinn sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt af Jardiance til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Jardiance

Ekki hætta notkun Jardiance án þess að ráðfæra þig fyrst við lækningu. Ef þú ert með sykursýki af tegund 2 getur blóðsykurinn hækkað þegar notkun Jardiance er hætt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum eftirfarandi aukaverkana:

Alvarleg ofnæmisviðbrögð, sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Möguleg merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð geta falið í sér:

- þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi sem getur leitt til erfiðleika við öndun eða kyngingu)

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“):

- aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sætt lykt af andardrætti, sætt bragð eða málmbragð í munni eða einkennileg lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Jardiance tímabundið eða varanlega.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir:

Lágur blóðsykur (blóðsykursfall), mjög algengt (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ef þú tekur Jardiance með öðru lyfi sem getur leitt til lágs blóðsykurs, svo sem súlfónýlúrealyfi eða með insúlíni, eykst hættan á of lágum blóðsykri. Einkenni lágs blóðsykurs geta verið:

- skjálfti, aukin svitamyndun, mikill kvíði eða ringlun, hraður hjartsláttur
- óvenju mikil svengartilfinning, höfuðverkur

Læknirinn segir þér hvernig ber að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig á að bregðast við ef þú færð einhver ofantalinna einkenna. Ef þú ert með einkenni lágs blóðsykurs skaltu borða glúkósatöflur, borða sykurríkan aukabita eða drekka ávaxtasafa. Mældu blóðsykurinn ef þú getur og hvíldu þig.

Þvagfærasýking, algeng (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Einkenni þvagfærasýkingar eru:

- sviðatilfinning við þvaglát
- skýjað þvag
- verkur í grindarholi eða fyrir miðju baki (þegar sýking er í nýrum)

Knýjandi þvaglátsþörf eða tíðari þvaglát gætu verið vegna verkunarháttar Jardiance en gætu einnig verið merki um þvagfærasýkingu. Ef þú finnur fyrir aukningu slíkra einkenna skaltu einnig hafa samband við lækni.

Vökvaskortur, mjög algengt (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Einkenni vökvaskorts eru ekki sértæk en geta verið:

- óvenjulega mikill þorsti
- vægur svimi eða sundl þegar staðið er upp
- yfirlíð eða meðvitundarleysi

Aðrar aukaverkanir við notkun Jardiance:

Algengar

- sveppasýking í kynfærum (þruska)
- meira þvagmagn eða tíðari þvaglát en venjulega
- kláði
- útbrot eða roði í húð – þessu getur fylgt kláði og upphækkaðir hnúðar, vætlandi vökvi eða blöðrur
- þorsti
- blóðrannsóknir geta sýnt aukningu á magni blóðfitu (kólesteróls) í blóðinu
- hægðatregða

Sjaldgæfar

- ofsakláði
- áreynsla eða sársauki við að tæma þvagblöðru
- blóðrannsóknir geta sýnt minnkaða nýrnastarfsemi (kreatínín eða úrea)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukinn fjölda rauðra blóðkorna í blóðinu (blóðkornaskil)

Mjög sjaldgæfar

- drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvessýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaparms

Koma örsjaldan fyrir

- bólga í nýrum (píplumillivefsbólga í nýra)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jardiance

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkning er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Jardiance inniheldur

- Virka innihaldsefnið er empagliflozin.
 - Hver tafla inniheldur 10 mg eða 25 mg af empagliflozini.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: laktósaeynhýdrat (sjá aftast í kafla 2 undir „Jardiance inniheldur laktósa“), örkrystallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi (sjá aftast í kafla 2 undir „Jardiance inniheldur natríum“), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat
 - filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), talkúm, makrógól (400), gult járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Jardiance og pakkningastærðir

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, fölgular, tvíkúptar og með skáskornum brúnum. Þær eru með „S10“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni. Töflurnar eru 9,1 mm í þvermál.

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur eru sporöskjulaga, fölgular og tvíkúptar. Þær eru með „S25“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni. Töflurnar eru 11,1 mm langar og 5,6 mm breiðar.

Jardiance töflur eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr PVC/áli. Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: 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 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 055 42571

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

Slovenija

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

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).