

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jardiance 10 mg filmovertukne tabletter  
Jardiance 25 mg filmovertukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jardiance 10 mg filmovertukne tabletter  
Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 154,3 mg lactose, vandfri.

Jardiance 25 mg filmovertukne tabletter  
Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 107,4 mg lactose, vandfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Jardiance 10 mg filmovertukne tabletter  
Rund, gullig, bikonveks, filmovertrukken tablet med affaset kant og præget med "S10" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden (tabletdiameter: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmovertukne tabletter  
Oval, gullig, bikonveks filmovertrukken tablet præget med "S25" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden (tabletlængde: 11,1 mm, tabletbredde: 5,6 mm).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Jardiance er indiceret til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus som:

#### Monoterapi

Når diæt og motion alene ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol og metformin ikke betragtes som hensigtsmæssigt på grund af intolerance.

#### Kombinationsbehandling

I kombination med andre glucosesænkende lægemidler, herunder insulin, når disse sammen med diæt og motion, ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se tilgængelige data om de forskellige

kombinationer i pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### *Monoterapi og kombinationsbehandling*

Den normale startdosis er 10 mg empagliflozin én gang daglig til monoterapi og i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, herunder insulin. Dosis kan øges til 25 mg en gang daglig hos patienter, der tåler empagliflozin 10 mg én gang daglig og som har en eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og har behov for bedre glykæmisk kontrol. Den højeste daglige dosis er 25 mg (se nedenfor og pkt. 4.4).

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

#### *Særlige populationer*

##### *Nedsat nyrefunktion*

Virkingen af empagliflozin afhænger af patientens nyrefunktion, hvilket skyldes lægemiddelstoffets virkningsmekanisme. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med en eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl  $\geq 60$  ml/min.

Empagliflozin bør ikke initieres hos patienter med en eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl  $< 60$  ml/min. Hos patienter hvis eGFR vedvarende falder under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl under 60 ml/min, bør dosis justeres til eller vedligeholdes på 10 mg en gang daglig. Empagliflozin bør seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger på under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl vedvarende ligger under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter, der er i dialyse, bør ikke anvende empagliflozin, da det ikke forventes at virke hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

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

##### *Ældre*

Dosisjustering anbefales ikke. Hos patienter på 75 år og derover, skal en forhøjet risiko for volumendepletering tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8). Er patienten 85 år og derover, er den kliniske erfaring begrænset og behandling med empagliflozin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

##### *Pædiatrisk population*

Empagliflozin bør ikke anvendes til børn og unge p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

### Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad og synkes hele med vand. Glemte doser bør tages, når patienten kommer i tanker om dette. En dobbeltdosis må ikke tages på samme dag.

## 4.3 Kontraindikationer

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

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Generelt

Jardiance bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

### Diabetisk ketoacidose

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

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

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

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

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

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

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

Empagliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke klarlagt, og empagliflozin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at diabetisk ketoacidose optræder med hyppigheden almindelig, når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

### Nedsat nyrefunktion

Jardiance bør ikke initieres hos patienter med en eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl <60 ml/min. Hos patienter, hvis eGFR vedvarende er under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl <60 ml/min, bør empagliflozin-dosen justeres til eller holdes på 10 mg én gang dagligt. Empagliflozin skal seponeres, når eGFR vedvarende er lavere end 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl vedvarende under 45 ml/min. Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller patienter, der er i dialyse, bør ikke anvende empagliflozin, da det ikke forventes at virke hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Monitorering af nyrefunktionen

Virkingen af empagliflozin afhænger, på grund af virkningsmekanismen, af patientens nyrefunktion, hvorfor nyrefunktionen bør vurderes:

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

### Leverskade

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

### Ældre

Empagliflozins virkning på udskillelse af glucose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke patientens hydreringsstatus. Patienter på 75 år og derover kan have forhøjet risiko for volumendepletering. Et højere antal af disse patienter, der blev behandlet med empagliflozin, fik bivirkninger, der var relateret til volumendepletering, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Den terapeutiske erfaring hos patienter på 85 år og derover er begrænset. Initiering af behandling med empagliflozin hos denne population anbefales ikke (se pkt. 4.2).

### Risiko for volumendepletering

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

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

### Urinvejsinfektioner

Den overordnede frekvens af urinvejsinfektion, indberettet som utilsigtet hændelse, var den samme for empagliflozin 25 mg og for placebo, og højere hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.8). Kompliserede urinvejsinfektioner (f.eks. pyelonefritis eller urosepsis) forekom med samme frekvens hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin sammenlignet med placebo. Midlertidig afbrydelse af empagliflozin skal dog overvejes hos patienter med kompliserede urinvejsinfektioner.

### Hjerteinsufficiens

Erfaringen hos *New York Heart Association* (NYHA) klasse I-II er begrænset, og der er ingen kliniske erfaringer med empagliflozin hos NYHA klasse III-IV.

### Laboratorievurdering af urin

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

### Lactose

Tabletterne indeholder lactose. Patienter med de sjældne arvelige tilstande som galactoseintolerans, Lapp-lactase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Farmakodynamiske interaktioner

#### Diuretika

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

#### Insulin og beta-cellestimulerende midler

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

### Farmakokinetiske interaktioner

#### Andre lægemidlers indvirkning på empagliflozin

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

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

Virksomheden af UGT-induktion på empagliflozin er ikke undersøgt. Samtidig medicinering med kendte UGT-enzym-induktorer bør undgås på grund af en potentiel risiko for nedsat virkning.

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

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

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

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

#### Empagliflozins indvirkning på andre lægemidler

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

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

Empagliflozin hæmmer ikke humane optagtransportproteiner som OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 *in*

*in vitro* ved klinisk relevante plasmakoncentrationer, og lægemiddel-lægemiddelinteraktioner med substrater for disse optagstransportproteiner betragtes således som usandsynlige.

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt 13.076 patienter med type 2-diabetes indgik i kliniske studier. 2.856 patienter fik empagliflozin 10 mg og 3.738 patienter fik empagliflozin 25 mg i mindst 24 uger og 601 henholdsvis 881 patienter i mindst 76 uger, enten alene eller i kombination med metformin, et sulfonylurinstof, pioglitazon, DPP-4-hæmmere eller insulin.

I 5 placebokontrollerede studier af 18 op til 24 uger inkluderedes 2.971 patienter, hvor af 995 blev behandlet med placebo og 1.976 med empagliflozin. Den overordnede forekomst af utilsigtede hændelser hos empagliflozin-behandlede patienter, var den samme som for placebo. Ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin var den hyppigst indberettede bivirkning hypoglykæmi (se beskrivelsen af udvalgte bivirkninger).

##### Liste over bivirkninger opstillet i tabel

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

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed. Hyppighederne er defineret på følgende måde: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra

forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger indberettet i placebokontrollerede studier

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner <sup>a</sup> Urinvejsinfektion <sup>a</sup>		
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi (ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin) <sup>a</sup>			Diabetisk ketoacidose <sup>*, b</sup>
Hud og subkutane væv		Pruritus (generaliseret)		
Vaskulære sygdomme			Volumen-depletering	
Nyrer og urinveje		Øget vandladning <sup>a</sup>	Dysuri	

<sup>a</sup> Se nedenstående delpunkter vedrørende yderligere oplysninger

<sup>b</sup> Baseret på rapporter efter markedsføringen

\* Se pkt. 4.4

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Hypoglykæmi

Hyppigheden af hypoglykæmi afhæng af baggrundsbehandlingen i de respektive studier.

#### *Mild hypoglykæmi*

Hyppigheden af patienter med mild hypoglykæmi var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, supplement til metformin og supplement til pioglitazon med eller uden metformin. En øget hyppighed blev bemærket ved administration som supplement til metformin og et sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), og som supplement til insulin med eller uden metformin og med eller uden et sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 27,1 %, placebo: 20,6 % under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres; empagliflozin 10 mg: 36,1 %, empagliflozin 25 mg: 34,8 %, placebo 35,3 % over det 78 uger lange studier).

#### *Svær hypoglykæmi (med behov for blodsukkerregulering)*

Sammenlignet med placebo som monoterapi, supplement til metformin, supplement til metformin og et sulfonylurinstof og supplement til pioglitazon med eller uden metformin, sås ingen stigning i hyppighed af svær hypoglykæmi med empagliflozin. Som supplement til insulin med eller uden metformin samt insulin med eller uden et sulfonylurinstof, sås en øget hyppighed af svær hypoglykæmi (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 %; henover det 78 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 0 %, empagliflozin 25 mg: 1,3 %, placebo 0 %).

#### Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner blev indberettet hyppigere hos empagliflozinpatienter (empagliflozin 10 mg: 4,1 %, empagliflozin 25 mg: 3,7 %), sammenlignet med placebo (0,9 %). Infektionerne blev indberettet hyppigere hos empagliflozinbehandlede kvinder, sammenlignet med placebo, og forskellen i hyppighed var mindre udtalt hos mænd. Disse genitale infektioner var af mild eller moderat intensitet.

#### Øget vandladning

Hyppigheden af øget vandladning (inklusive de foruddefinerede betegnelser pollakiuri, polyuri og



nocturi) var større hos empagliflozinbehandlede patienter (empagliflozin 10 mg: 3,4 %, empagliflozin 25 mg: 3,2 %) end for placebo (1,0 %). Øget vandladning var for det meste af mild til moderat grad. Hyppigheden af indberettet nocturi var den samme for placebo og empagliflozin (<1 %).

#### Urinvejsinfektion

Den overordnede hyppighed af urinvejsinfektion var den samme hos empagliflozinbehandlede patienter, behandlet med 25 mg og placebo (7,6 %) og højere for empagliflozin 10 mg (9,3 %). Ligesom for placebo blev urinvejsinfektion indberettet hyppigere for empagliflozin hos patienter med kronisk eller recidiverende urinvejsinfektion i anamnesen. Intensiteten (mild, moderat, svær) af urinvejsinfektionerne var den samme for empagliflozinbehandlede og for placebo. Urinvejsinfektion blev indberettet hyppigere hos kvinder, der blev behandlet med empagliflozin, sammenlignet med placebo, mens der ingen forskel var hos mænd.

#### Volumendepletering

Den overordnede hyppighed af volumendepletering (inklusive de foruddefinerede betegnelser nedsat blodtryk (ambulatorisk), nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, volumendepletering, ortostatisk hypotension og synkope) var den samme hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,5 %, empagliflozin 25 mg: 0,3 %) og placebo (0,3 %). Hyppigheden af volumendepletering var forøget hos patienter på 75 år og derover, som blev behandlet med empagliflozin 10 mg (2,3 %) eller empagliflozin 25 mg (4,4 %), sammenlignet med placebo (2,1 %).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

I kontrollerede kliniske studier viste enkeltdoser på op til 800 mg empagliflozin (svarende til 32 gange den højeste anbefalede daglige dosis) hos raske frivillige og gentagen administration af daglige doser på op til 100 mg empagliflozin (svarende til 4 gange den højeste anbefalede daglige dosis) hos patienter med type 2-diabetes ingen toksicitet. Empagliflozin øgede urinudskillelsen af glucose og førte dermed til øget urinvolumen. Den observerede forøgelse af urinvolumenet var ikke dosisafhængig og har ingen klinisk betydning. Der er ingen erfaring med doser på over 800 mg hos mennesker.

### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, andre blodglucosesænkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BX12

#### Virkningsmekanisme

Empagliflozin er en reversibel, yderst potent ( $IC_{50}$  på 1,3 nmol) og selektiv kompetitiv hæmmer af natrium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2). Empagliflozin hæmmer ikke andre

glucosetransportproteiner med betydning for transport af glucose ind i perifere væv og er 5000 gange mere selektiv for SGLT2 end for SGLT1, det vigtigste transportprotein med ansvar for absorption af glucose i tarmen. SGLT2 er i stort omfang udbredt i nyrerne, modsat i andre væv hvor udbredelsen er ikke-eksisterende eller meget lav. Det er, som det dominerende transportprotein, ansvarligt for reabsorption af glucose fra glomerulusfiltratet til cirkulationen. Hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi filtreres og reabsorberes en større mængde glucose.

Empagliflozin forbedrer den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes ved at nedsætte reabsorptionen af glucose i nyrerne. Mængden af glucose, der fjernes af nyrerne gennem denne glukuretiske mekanisme, afhænger af blodglucosekoncentrationen og GFR. Hæmning af SGLT2 hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi medfører forhøjet udskillelse af glucose i urinen.

Hos patienter med type 2-diabetes øges udskillelsen af glucose i urinen øjeblikkeligt efter første dosis empagliflozin og er vedvarende over det 24 timer lange doseringsinterval. Den øgede udskillelse af glucose i urinen var opretholdt ved afslutningen af den 4 uger lange behandlingsperiode og var gennemsnitligt 78 g/dag. Forhøjet udskillelse af glucose i urinen medførte en øjeblikkelig nedsættelse af plasmaglukosekoncentrationerne hos patienter med type 2-diabetes.

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 11.250 patienter med type 2-diabetes blev behandlet i 10 dobbeltblindede, placebo- og aktivkontrollerede kliniske studier, hvoraf 7.015 fik empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.021 patienter; empagliflozin 25 mg: 3.994 patienter). Fire af studierne havde behandlingsvarigheder på 24 uger. I forlængelser af disse og andre studier blev patienter eksponeret for empagliflozin i op til 102 uger.

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

#### *Monoterapi*

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

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

I en dobbeltblindet, placebokontrolleret forlængelse af dette studie blev reduktion i HbA1c, kropsvægt og blodtryk opretholdt op til uge 52.

Tabel 2: Effekteresultater af et 24 ugers placebokontrolleret studie med empagliflozin som monoterapi<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) ved brug af *last observation carried forward* (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

<sup>1</sup> Middelværdi justeret for *baseline*værdi

<sup>2</sup> Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielt bekræftende testprocedure

<sup>3</sup> 95 % CI

<sup>4</sup> LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

\*p-værdi <0,0001

### Kombinationsbehandling

#### Empagliflozin som supplement til metformin, sulfonylurinstof, pioglitazon

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

I den dobbeltblindede, placebokontrollerede forlængelse af disse studier blev reduktionen i HbA1c, kropsvægt og blodtryk bevaret op til uge 52.

Tabel 3: Effekteresultater af 24 ugers placebokontrollerede studier<sup>a</sup>

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

<b>Supplement til pioglitazon +/- metforminbehandling</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,16	8,07	8,06
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Forskel fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
<b>Patienter (%), der opnåede HbA1c &lt;7 % med <i>baseline</i>-HbA1c ≥7 %<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Kropsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	78,1	77,97	78,93
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Forskel fra placebo <sup>1</sup> (97,5 % CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	125,7	126,5	126
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Forskel fra placebo <sup>1</sup> (95 % CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) ved brug af last observation carried forward (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling,

<sup>1</sup> Middelværdi justeret for *baseline*værdi

<sup>2</sup> Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielt bekræftende testprocedure

<sup>3</sup> LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

\* p-værdi <0,0001

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

I et studie hvor man sammenlignede virkning og sikkerhed af empagliflozin 25 mg versus glimepirid (op til 4 mg pr. dag), hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene, gav daglig behandling med empagliflozin en større reduktion i HbA1c (tabel 4) og en klinisk relevant reduktion i FPG sammenlignet med glimepirid. Kontinuerlig behandling med empagliflozin gav en statistisk signifikant reduktion i kropsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk og en statistisk signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmiske hændelser sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin, 24,2 % for glimepirid, p<0,0001).

Tabel 4: Effekteresultater ved uge 104 i et aktivkontrolleret studie til sammenligning af empagliflozin med glimepirid som supplement til metformin<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) ved brug af last observation carried forward (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

<sup>b</sup> Op til 4 mg glimepirid

<sup>1</sup> Middelværdi justeret for *baseline*værdi

<sup>2</sup> LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

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

\*\* p-værdi <0,0001

#### *Supplement til insulinbehandling*

##### *Empagliflozin som supplement til kontinuerlig insulinbehandling*

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

Ved uge 18 gav empagliflozin statistisk signifikant forbedring af HbA1c sammenlignet med placebo (tabel 5).

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

Tabel 5: Effekteresultater ved 18 og 52 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin som supplement til gentagen administration af daglige doser insulin med eller uden metformin

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

<sup>1</sup> Middelværdi justeret for baselineværdi

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

\* p-værdi <0,0001

\*\* p-værdi = 0,0003

\*\*\* p-værdi = 0,0005

# p-værdi = 0,0040

#### *Empagliflozin som supplement til basal insulin*

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

Ved uge 18 opnåedes en statistisk signifikant forbedring af HbA1c (tabel 6).

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

Tabel 6 Resultater ved 18 og 78 uger i et placebokontrolleret studie af empagliflozin som supplement til basal insulin med eller uden metformin eller et sulfonylurinstof<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) - Gennemførere ved brug af last observation carried forward (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

<sup>1</sup> middelværdi justeret for baselineværdi

\* p-værdi <0,0001

\*\* p-værdi <0,025

*Patienter med nedsat nyrefunktion, 52 ugers placebokontrollerede data*

I et 52 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed som supplement til anti-diabetisk behandling hos patienter med nedsat nyrefunktion. Behandling med empagliflozin førte til en statistisk signifikant reduktion i HbA1c (tabel 7) og en klinisk relevant forbedring af FPG sammenlignet med placebo ved uge 24. Forbedringen i HbA1c, kropsvægt og blodtryk blev bevaret op til 52 uger.



Tabel 7 Resultater ved 24 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin hos type 2-diabetespatienter med nedsat nyrefunktion<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 til <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥45 til <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
<b>HbA1c (%)</b>					
Baseline (middelværdi)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Ændring fra baseline <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Forskel fra placebo <sup>1</sup> (95 % CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,46 (-0,66; -0,27)
N	89	94	91	84	86
<b>Patienter (%), der opnåede HbA1c &lt;7 % med baseline-HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
<b>Kropsvægt (kg)<sup>2</sup></b>					
Baseline (middelværdi)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Ændring fra baseline <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Forskel fra placebo <sup>1</sup> (95 % CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,74 (-1,50; -0,03)
N	95	98	97	89	91
<b>SBP (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Baseline (middelværdi)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Ændring fra baseline <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Forskel fra placebo <sup>1</sup> (95 % CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) ved brug af last observation carried forward (LOCF) forud for akut blodsukkerregulerende behandling

<sup>1</sup> Middelværdi justeret for *baseline*værdi

<sup>2</sup> Ikke evalueret med hensyn til statistisk signifikans på grund af den sekventielle bekræftende testprocedure

\* p <0,0001

### Kardiovaskulær sikkerhed

I en prospektiv, præspecificeret metaanalyse af uafhængigt bedømte kardiovaskulære hændelser fra 12 kliniske fase II- og III-studier, som omfattede 10.036 patienter med type 2-diabetes, øgede empagliflozin ikke den kardiovaskulære risiko.

### Faste-plasma-glucose

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

## 2-timers postprandial glucose

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

## Patienter med højt baseline-HbA1c >10 %

I en præspecificeret poollet analyse af tre fase 3-studier gav behandling med open-label empagliflozin 25 mg hos patienter med svær hyperglykæmi (N=184, gennemsnitlig HbA1c 11,15 % ved *baseline*) en klinisk relevant reduktion i HbA1c fra *baseline* på 3,27 % i uge 24; hverken placebo eller empagliflozin 10 mg indgik som behandlingsarme i dette studie.

## Kropsvægt

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

## Blodtryk

I et 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie undersøgte empagliflozins virkning og sikkerhed hos patienter med type 2-diabetes og højt blodtryk på forskellige antidiabetika og op til 2 antihypertensive behandlinger. Behandling med empagliflozin én gang dagligt medførte en statistisk signifikant forbedring i HbA1c og i 24 timers systolisk og diastolisk middelblodtryk bestemt ved ambulatorisk blodtryksmonitorering (tabel 8). Behandling med empagliflozin gav reduktioner i siddende SBP og DBP.

Tabel 8: Effekteresultater ved 12 uger i et placebokontrolleret studie med empagliflozin hos patienter med type 2-diabetes og ikke-kontrolleret blodtryk<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) ved uge 12<sup>1</sup></b>			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,90	7,87	7,92
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Forskel fra placebo <sup>2</sup> (95 % CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<b>24 timers SBP ved uge 12<sup>3</sup></b>			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	131,72	131,34	131,18
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Forskel fra placebo <sup>4</sup> (95 % CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<b>24 timers DBP ved uge 12<sup>3</sup></b>			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	75,16	75,13	74,64
Ændring fra <i>baseline</i> <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Forskel fra placebo <sup>5</sup> (95 % CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, værdier efter akut blodsukkerregulerende behandling er censureret fra

<sup>2</sup> Middelværdi justeret for *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

<sup>3</sup> LOCF, værdier efter akut blodsukkerregulerende eller ændret antihypertensiv -behandling, er censureret fra

<sup>4</sup> Middelværdi justeret for *baseline*-SBP, *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

<sup>5</sup> Middelværdi justeret for *baseline*-DBP, *baseline*-HbA1c, *baseline*-eGFR, geografisk region og antal antihypertensive lægemidler

\* p-værdi <0,0001

\*\* p-værdi <0,001

I en præspecificeret poollet analyse af 4 placebokontrollerede studier gav behandling med empagliflozin et fald i systolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) og i diastolisk blodtryk (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) sammenlignet med placebo (-0,5 mmHg) ved uge 24, som blev bevaret op til uge 52.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Jardiance i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Empagliflozins farmakokinetik er udførligt undersøgt hos raske frivillige og hos type 2-diabetespatienter. Efter oral administration absorberedes empagliflozin hurtigt, og peak-plasmakoncentrationer forekom med en median  $t_{\max}$  på 1,5 time efter dosering. Derefter faldt plasmakoncentrationerne på en bifasisk måde med en hurtig fordelingsfase og en relativ langsom terminalfase. Middel-AUC for plasma i steady state og  $C_{\max}$  var 1870 nmol x time og 259 nmol/l for empagliflozin 10 mg én gang dagligt og 4740 nmol x time og 687 nmol/l for empagliflozin 25 mg og én gang dagligt. Systemisk eksponering af empagliflozin steg på en dosisproportional måde. De farmakokinetiske parametre for empagliflozin ved enkelt dosering og i steady state var de samme, hvilket tyder på en lineær farmakokinetik i forhold til tid. Der var ingen klinisk relevante forskelle i empagliflozins farmakokinetik mellem raske frivillige og patienter med type 2-diabetes.

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

### Fordeling

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

### Biotransformation

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

## Elimination

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

## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

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

### *Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med mild, moderat og svær nedsat leverfunktion ifølge Child-Pugh-klassifikationen steg empagliflozins AUC med ca. 23 %, 47 % og 75 % og C<sub>max</sub> med henholdsvis ca. 4 %, 23 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

### *Body Mass Index (BMI)*

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde BMI ingen klinisk relevant indvirkning på empagliflozins farmakokinetik. I denne analyse blev AUC anslået til at være henholdsvis 5,82 %, 10,4 % og 17,3 % lavere hos patienter med et BMI på 30, 35 og 45 kg/m<sup>2</sup> sammenlignet med patienter med et BMI på 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Køn*

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

### *Etnisk oprindelse*

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev AUC anslået til at være 13,5 % højere hos asiater med et BMI på 25 kg/m<sup>2</sup> sammenlignet med ikke-asiater med et BMI på 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Ældre*

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

### *Pædiatrisk population*

Der er ikke gennemført undersøgelser til karakterisering af empagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

I langsigtede toksicitetsstudier hos gnavere og hunde blev der observeret tegn på toksicitet ved eksponeringer, der var større end eller lig med 10 gange den kliniske dosis empagliflozin. Toksiciteten stemte for det meste overens med sekundær farmakologi med relation til tab af glucose via urin og elektrolytubalancer, herunder nedsat kropsvægt og kropsfedt, øget fødeindtagelse, diarré, dehydrering, nedsat serumglucose og stigninger i andre serumparametre, der afspejler øget proteinmetabolisme og gluconeogenese, urinforandringer som for eksempel polyuri og glucosuri og mikroskopiske forandringer, herunder mineralisering i nyrerne og visse bløddele og vaskulære væv. Den mikroskopiske evidens for virkningerne af overdreven farmakologi på nyrerne, der blev observeret hos visse arter, omfattede tubulær dilatation og mineralisering i tubuli og pelvis ved ca. 4 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin, der er forbundet med en dosis på 25 mg.

Empagliflozin er ikke genotoksisk.

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

Empagliflozin øgede ikke forekomsten af tumorer hos hanmus ved doser på op til 1000 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 62 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Empagliflozin inducerede nyretumorer hos hanmus ved 1000 mg/kg/dag, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 11 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Disse tumorers virkningsmekanisme afhænger af hanmusens naturlige disponering for nyrepatologi og en metabolisk signalvej, der ikke afspejler menneskers. Hanmusenes nyretumorer betragtes ikke som værende relevante for mennesker.

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

I præ- og postnatale toksicitetsstudier hos rotter blev der observeret nedsat vægtøgning hos afkommet ved maternelle eksponeringer på ca. 4 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. En sådan virkning blev ikke observeret ved en systemisk eksponering lig med den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Relevansen af dette fund for mennesker er uvis.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellosenatrium  
Kolloid vandfri silica  
Magnesiumstearat

#### Filmovertæk

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

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforerede enkeltdosisblister af PVC/aluminium.  
Pakningsstørrelser på 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og  
100 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Jardiance 10 mg filmovertrukne tabletter

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

### Jardiance 25 mg filmovertrukne tabletter

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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



## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVRING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

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

Jardiance 10 mg fillovertrukne tabletter  
empagliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg empagliflozin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jardiance 10 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blistere (perforerede)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 10 mg tabletter  
empagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

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

Jardiance 25 mg fillovertrukne tabletter  
empagliflozin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg empagliflozin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jardiance 25 mg



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blistere (perforerede)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jardiance 25 mg tabletter  
empagliflozin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Jardiance 10 mg fillovertrukne tabletter Jardiance 25 mg fillovertrukne tabletter empagliflozin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

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

#### Oversigt over indlægssedlen

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

### 1. Virkning og anvendelse

Jardiance indeholder det aktive stof empagliflozin, som virker ved at blokere et protein i nyrerne, der hedder natrium-glucose-co-transporter 2 (SGLT2). Proteinet SGLT2 binder glucose til blodbanen, og forhindrer dermed glucose i at blive filtreret i nyrerne og derefter udskilt i urinen. Når medicinen blokerer dette protein fjernes glucose (blodsukker) i højere grad via urinen og blodsukkertallet som er for højt på grund af din type 2-diabetes, sænkes.

Din læge har ordineret denne medicin for at hjælpe med at sænke dit blodsukker.

- Jardiance bruges til at behandle voksne patienter med type 2-diabetes (18 år og derover), når diæt og motion alene ikke er tilstrækkelig.
- Jardiance kan bruges som det eneste diabetesmedicin hos patienter, der ikke tåler metformin (en anden diabetesmedicin).
- Jardiance kan også bruges sammen med andre diabeteslægemidler – enten lægemidler, der tages gennem munden, eller insulin, der gives som indsprøjtning.

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

Hvad er type 2-diabetes?

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

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

### Tag ikke Jardiance

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

### Advarsler og forsigtighedsregler

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

- hvis du har type 1-diabetes. Denne type opstår som regel, når du er ung, hvis din krop slet ikke danner insulin.
- hvis du oplever hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning, mavesmerter, udtalt tørst, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, usædvanlig søvnighed eller træthed, din ånde lugter sødligt, en sød eller metallisk smag i munden eller en unormal lugt fra din urin eller sved, skal du straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital. Disse symptomer kan være tegn på diabetisk ketoacidose – en komplikation, du kan få ved diabetes som følge af forhøjet niveau af ketonstoffer i urinen eller blodet, målt ved laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være øget ved længerevarende faste, stort alkoholforbrug, dehydrering, pludselig nedsættelse af insulindosis eller et større behov for insulin på grund af et større kirurgisk indgreb eller alvorlig sygdom.
- hvis du har alvorlige nyreproblemer – din læge vil måske sige, at du skal tage en anden medicin.
- hvis du er 75 år gammel eller derover, da medicinen øger urinafgang og kan øge din risiko for dehydrering. Tegn på dehydrering er anført i afsnit 4, 'Bivirkninger' under 'dehydrering'.
- hvis du er 85 år gammel eller derover, bør du ikke begynde at tage Jardiance.
- hvis du kaster op, har diarré eller har feber, eller hvis du ikke kan spise eller drikke. Disse forhold kan forårsage dehydrering. Din læge vil måske sige, at du skal holde op med at tage Jardiance, indtil du er blevet rask, for at forhindre at du mister for meget kropsvæske.
- hvis du har en alvorlig nyre- eller urinvejsinfektion med feber. Din læge vil måske sige, at du skal holde op med at tage Jardiance, indtil du er blevet rask.

### Uringlucose

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

### Børn og unge

Jardiance anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

### Brug af anden medicin sammen med Jardiance

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er vigtigt at fortælle lægen:

- hvis du tager vanddrivende medicin (diuretika). Din læge vil måske sige, at du skal holde op med at tage Jardiance. De mulige tegn på, at du mister for meget væske fra kroppen, er anført i afsnit 4, 'Bivirkninger'.
- hvis du tager andre lægemidler, der sænker blodsukkeret, som for eksempel insulin eller et "sulfonylurin stof". Din læge vil måske sænke din dosis af disse lægemidler for at forhindre, at dit blodsukker bliver for lavt (hypoglykæmi).

### Graviditet og amning

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

### Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Hvis du tager Jardiance i kombination med lægemidler, der hedder sulfonylurinstoffer, eller med insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), og det kan give symptomer som rysteture, svedtendens og synsforstyrrelser, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel, mens du tager Jardiance.

### **Jardiance indeholder lactose**

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

## **3. Sådan skal du tage Jardiance**

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

### **Hvor meget skal du tage**

- Startdosis af Jardiance er én 10 mg tablet én gang dagligt. Din læge vil afgøre, om din dosis skal øges til 25 mg én gang dagligt.
- Din læge vil måske begrænse din dosis til 10 mg én gang dagligt, hvis du har et nyreproblem.
- Din læge vil ordinere den styrke, der passer til dig. Du må ikke ændre din dosis, medmindre din læge har sagt, at du skal.

### **Sådan skal du tage medicinen**

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

Din læge kan ordinere Jardiance sammen med anden diabetesbehandling. For at få den bedste virkning skal alle lægemidler tages, som foreskrevet af lægen.

Diæt og motion kan hjælpe din krop med at forbruge sit blodsukker bedre. Det er vigtigt, at du overholder det diæt- og motionsprogram, som din læge har anbefalet, mens du tager Jardiance.

### **Hvis du har taget for meget Jardiance**

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

### **Hvis du har glemt at tage Jardiance**

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

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

### **Hvis du holder op med at tage Jardiance**

Du må ikke holde op med at tage Jardiance uden først at have rådført dig med din læge. Blodsukkerniveauet kan stige, hvis du holder op med at tage Jardiance.

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

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

**Diabetisk ketoacidose, ses sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)**

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

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

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

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

**For lavt blodsukker (hypoglykæmi) er en meget almindelig bivirkning (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 brugere)**

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

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

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

**Urinvejsinfektion er en almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere)**

Tegnene på urinvejsinfektion er:

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

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

**Dehydrering er en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)**

Tegnene på dehydrering er ikke specifikke, men kan omfatte:

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

**Andre bivirkninger ved at tage Jardiance:**

Almindeligt forekomne

- svampeinfektion i munden eller skeden
- større vandladningsmængde eller hyppigere trang til at lade vandet
- kløe

Ikke almindeligt forekomme

- anstrengelse eller smerte ved tømning af blæren

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står efter EXP på blister og efter Anvendes inden på pakning. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toiletet eller skraldespanden. Disse forholdsregler vil hjælpe til at beskytte miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Jardiance indeholder:**

- Aktivt stof: Empagliflozin.
  - Hver tablet indeholder 10 mg eller 25 mg empagliflozin.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - tabletterne: lactosemonohydrat (se sidst i afsnit 2 under 'Jardiance indeholder lactose'), mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat
  - fillovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), talcum, macrogol (400), jernoxid gul (E172)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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



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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473 922

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

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 Ellas A.E.  
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**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 1256 315 000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

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