

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 filmovertrukne tabletter
Jardiance 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jardiance 10 mg filmovertrukne 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 filmovertrukne 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 filmovertrukne 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 filmovertrukne 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 behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den normale startdosis er 10 mg empagliflozin én gang daglig til monoterapi og i kombination med

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

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

Den glykæmiske virkning af empagliflozin afhænger af patientens nyrefunktion, hvilket skyldes lægemidlets virkningsmekanisme. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl ≥ 60 ml/min.

Empagliflozin bør ikke initieres hos patienter med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter hvis eGFR vedvarende falder under 60 ml/min/1,73 m² 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 m² 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 m² eller CrCl <60 ml/min. Hos patienter, hvis eGFR vedvarende er under 60 ml/min/1,73 m² 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 m² 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

På grund af empagliflozins virkningsmekanisme afhænger den glykæmiske virkning 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.

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre

Empagliflozins virkning på udskillelse af glucose i urinen er forbundet med osmotisk diurese, hvilket kan påvirke patientens hydreringsstatus. Patienter på 75 år og derover kan have forhøjet risiko for volumendepletering. Et højere antal af disse patienter, der blev behandlet med empagliflozin, fik bivirkninger, der var relateret til volumendepletering, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Ved samtidig administration af lægemidler, der kan medføre volumendepletering (f.eks. diuretika, ACE-hæmmere), skal man derfor være særligt opmærksom på patientens væskeindtagelse. 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-hæmmeres 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, laboratorietest omfattende hæmatokrit) og elektrolytter bør overvejes ved tilstande med risiko for væsketab (f.eks. mave-tarmsygdom). Midlertidig afbrydelse af behandlingen med empagliflozin, indtil væsketabet er korrigeret, skal overvejes.

Urinvejsinfektioner

I en pulje af placebo-kontrollerede, dobbeltblinde studier af 18-24 ugers varighed var den overordnede frekvens af urinvejsinfektion, rapporteret som bivirkning, den samme for empagliflozin 25 mg og placebo, og højere hos patienter, der blev behandlet med empagliflozin 10 mg (se pkt. 4.8). Kompliserede urinvejsinfektioner (herunder alvorlige urinvejsinfektioner, pyelonefritis og 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.

Amputation af underekstremitet

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

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. I EMPA-REG OUTCOME-studiet havde 10,1 % af patienterne hjerteinsufficiens ved *baseline*. Reduktion i kardiovaskulær død hos disse patienter var konsistent med den overordnede studiepopulation.

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'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 og UGT2B7. Empagliflozin er et substrat for de humane optagtransportere OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Empagliflozin er et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og *breast cancer resistance protein* (BCRP).

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

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

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

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 15.582 patienter med type 2-diabetes indgik i kliniske studier. 10.004 patienter fik empagliflozin, enten alene eller i kombination med metformin, et sulfonylurinstof, pioglitazon, en DPP-4-hæmmer eller insulin.

I 6 placebokontrollerede studier af 18 til 24 ugers varighed inkluderedes 3.534 patienter, hvoraf 1.183 fik placebo og 2.351 empagliflozin. Den overordnede forekomst af bivirkninger hos empagliflozin-behandlede patienter, var den samme som for placebo. Ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin var den hyppigst indberettede bivirkning hypoglykæmi (se beskrivelsen af udvalgte bivirkninger).

Tabel over bivirkninger

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

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

Tabel 1: Bivirkninger indberettet i placebokontrollerede studier

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner ^a Urinvejsinfektion ^a		
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypoglykæmi (ved anvendelse sammen med sulfonylurinstof eller insulin) ^a	Tørst		Diabetisk ketoacidose ^{*,b}
<i>Hud og subkutane væv</i>		Pruritus (generaliseret)		
<i>Vaskulære sygdomme</i>			Volumen-depletering	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Øget vandladning ^a	Dysuri	
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjede serumlipider ^c	Øget serumkreatinin/ Nedsat glomerulær filtrations-hastighed ^a Forhøjet hæmatokrit ^d	

^a Se nedenstående delpunkter vedrørende yderligere oplysninger

^b Baseret på rapporter efter markedsføringen

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

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

* Se pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hyppigheden af hypoglykæmi afhæng af baggrundsbehandlingen i de respektive studier og var den samme for empagliflozin og placebo som monoterapi, som supplement til metformin, som supplement til pioglitazon med eller uden metformin, som supplement til linagliptin og metformin og som supplement til standardterapi og for en kombination af empagliflozin og metformin hos lægemiddelnaive patienter sammenholdt med patienter, der blev behandlet med empagliflozin og

metformin som individuelle lægemidler. En øget hyppighed blev bemærket ved administration som supplement til metformin og et sulfonylurinstof (empagliflozin 10 mg: 16,1 %, empagliflozin 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), som supplement til basal-insulin med eller uden metformin og med eller uden et sulfonylurinstof (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 19,5 %, empagliflozin 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 %; henover det 78 uger lange studie: empagliflozin 10 mg og 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 %), og som supplement til insulin flere gange daglig (MDI) med eller uden metformin (under de indledende 18 ugers behandling, hvor insulin ikke kunne justeres: empagliflozin 10 mg: 39,8 %, empagliflozin 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 %; henover det 52 uger lange studie: empagliflozin 10 mg: 51,1 %, empagliflozin 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 %).

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

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

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis og andre genitale infektioner

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

Øget vandladning

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

Urinvejsinfektion

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

Volumendepletering

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

Øget serumkreatinin/nedsat glomerulær filtrationshastighed

Den generelle frekvens af patienter med øget serumkreatinin og nedsat glomerulær filtrationshastighed var næsten den samme i empagliflozin-gruppen og placebogruppen (øget serumkreatinin: empagliflozin 10 mg 0,6 %, empagliflozin 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; nedsat glomerulær filtrationshastighed: empagliflozin 10 mg 0,1 %, empagliflozin 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

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

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 enkelt-doser 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. insuliner, 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 nyrene, 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 nyrene. Mængden af glucose, der fjernes af nyrene gennem denne glukuretiske mekanisme, afhænger af blodglucosekoncentrationen og GFR. Hæmning af SGLT2 hos patienter med type 2-diabetes og hyperglykæmi medfører forhøjet udskillelse af glucose i urinen. Påbegyndelse af empagliflozin øger desuden udskillelsen af natrium med deraf følgende osmotisk diurese og reduceret intravaskulært volumen.

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Glykæmisk virkning og kardiovaskulære resultater er blevet vurderet hos i alt 14.663 patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet i 12 dobbeltblinde placebokontrollerede kliniske studier med aktiv kontrol, hvoraf 9.295 fik empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4.165 patienter; empagliflozin 25 mg: 5.130 patienter). Fem af studierne havde behandlingsvarigheder på 24 uger. I forlængelser af disse og andre studier blev patienter eksponeret for empagliflozin i op til 102 uger.

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

Monoterapi

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

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

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

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

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

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

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

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

³ 95 % CI

⁴ LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

*p-værdi <0,0001

Kombinationsbehandling

Empagliflozin som supplement til metformin, sulfonylurinstof, pioglitazon

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

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

Tabel 3: Effekteresultater af 24 ugers placebokontrollerede studier^a

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

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

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

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

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

³ LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

* p-værdi <0,0001

I kombination med metformin hos lægemiddelnaive patienter

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

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

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	Ingen met	+ met 1.000 mg ^c	+ met 2.000 mg ^c	Ingen met	1.000 mg	2.000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Ændring fra baseline ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Sammenlignet med empa (95 % CI ¹)	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Sammenlignet med met (95 % CI ¹)	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ Middelværdi justeret for *baseline*-værdi

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

^b Administreret som to doser ved samtidig administration af metformin

^c Administreret som to doser

* $p \leq 0,0062$ for HbA1c

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

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

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

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

¹ Middelværdi justeret for *baseline*-værdi

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

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

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

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

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

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

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

I et studie hvor man sammenlignede virkning og sikkerhed af empagliflozin 25 mg *versus* glimepirid (op til 4 mg pr. dag), hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene, gav daglig behandling med empagliflozin en større reduktion i HbA1c (tabel 6) og en klinisk relevant reduktion i FPG sammenlignet med glimepirid. Kontinuerlig behandling med empagliflozin gav en statistisk signifikant reduktion i kropsvægt og systolisk og diastolisk blodtryk og en statistisk signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmiske hændelser sammenlignet med glimepirid (2,5 % for empagliflozin, 24,2 % for glimepirid, p<0,0001).

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

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

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

^b Op til 4 mg glimepirid

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

² LOCF, værdier efter yderligere antihypertensiv regulering er censureret fra

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

** p-værdi <0,0001

Supplement til insulinbehandling

Empagliflozin som supplement til kontinuerlig insulinbehandling

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

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

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

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

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

¹ Middelværdi justeret for baselineværdi

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

* p-værdi <0,0001

** p-værdi = 0,0003

*** p-værdi = 0,0005

p-værdi = 0,0040

Empagliflozin som supplement til basal insulin

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

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

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

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

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

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

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

* p-værdi <0,0001

** p-værdi <0,025

Patienter med nedsat nyrefunktion, 52 ugers placebokontrollerede data

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

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

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

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

¹ Middelværdi justeret for *baseline*værdi

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

* p < 0,0001

Kardiovaskulære resultater

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

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

gennemsnitlig (SE) forbedring af HbA1c på hhv. 0,50 % (0,02) og 0,55 % (0,02) i empagliflozin 10- og 25 mg-grupperne sammenholdt med 0,08 % (0,02) i placebogruppen.

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

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

Tabel 10: Behandlingens virkning, hvad angår det primære sammensatte endepunkt, endepunktets komponenter og mortalitet^a

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

CV = kardiovaskulær, MI = myokardieinfarkt

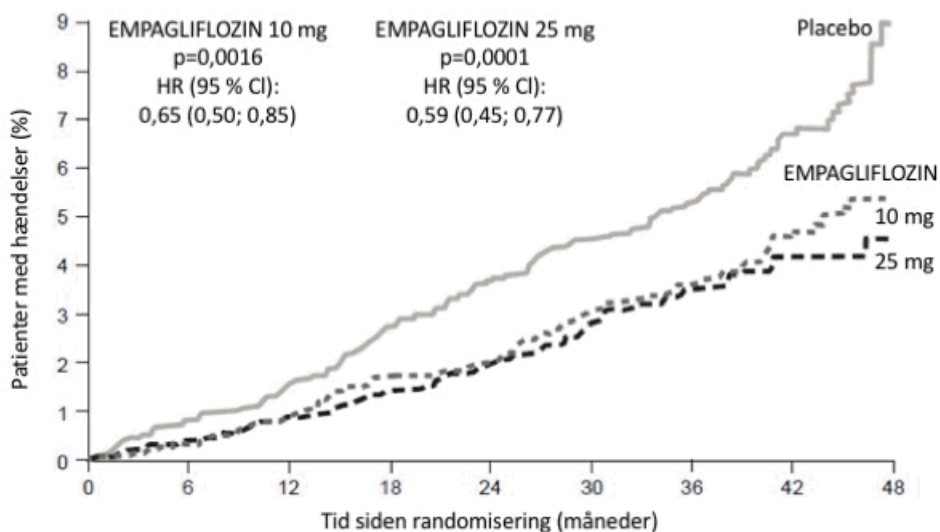
^a Behandlet sæt, dvs. patienter, der har fået mindst én dosis forsøgslægemiddel

^b Puljede doser af empagliflozin 10 mg og 25 mg

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

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

Individuelle empagliflozin-doser versus placebo



	Antal i risiko	
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324
Placebo	2.333	2.303

	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213	
	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177	

Faste-plasma-glucose

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

2-timers postprandial glucose

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

Patienter med høj *baseline*-HbA1c >10 %

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

Kropsvægt

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

Blodtryk

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

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

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

^a Fuldstændigt analysedatasæt (FAS)

¹ LOCF, værdier efter akut blodsukkerregulerende behandling er censureret fra

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

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

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

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

* p-værdi <0,0001

** p-værdi <0,001

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

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 [^{14}C]-empagliflozinopløsning til raske frivillige var fordelingen til røde blodceller ca. 37 % og plasmaproteinbindingen var 86 %.

Biotransformation

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

Elimination

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse blev den tilsyneladende terminale halveringstid for elimination anslået til at være 12,4 timer, og tilsyneladende oral clearance var 10,6 l/time. Variabiliteten mellem patienter og restvariabiliteten for oral clearance af empagliflozin var henholdsvis 39,1 % og 35,8 %. Ved dosering 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 [^{14}C]-empagliflozin til raske frivillige blev ca. 96 % af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet udskilt i fæces (41 %) eller urin (54 %). Hovedparten af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, var uforandret lægemiddelstof og ca. halvdelen af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet, der blev genfundet i urin, var uforandret lægemiddelstof.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild, moderat eller svær nedsat nyrefunktion (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m²) 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_{\max} med henholdsvis ca. 4 %, 23 % og 48 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

Body Mass Index (BMI)

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

Køn

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

Etnisk oprindelse

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev AUC anslået til at være 13,5 % højere hos asiater med et BMI på 25 kg/m² sammenlignet med ikke-asiater med et BMI på 25 kg/m².

Ældre

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

Pædiatrisk population

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 nyrene og visse bløddele og vaskulære væv. Den mikroskopiske evidens for virkningerne af overdreven farmakologi på nyrene, der blev observeret hos visse arter, omfattede tubulær dilatation og mineralisering i tubuli og pelvis ved ca. 4 gange den kliniske AUC-eksponering for empagliflozin, der er forbundet med en dosis på 25 mg.

Empagliflozin er ikke genotoksisk.

I et 2-årigt carcinogenicitetsstudie øgede empagliflozin ikke forekomsten af tumorer hos hunrotter op til den højeste dosis på 700 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 72 gange den maksimale kliniske AUC-eksponering for empagliflozin. Hos hanrotter blev der observeret behandlingsrelaterede benigne vaskulære proliferative læsioner (hæmangiomer) i den mesenteriske lymfekirtel ved den højeste dosis, men ikke ved 300 mg/kg/dag, hvilket svarer til ca. 26 gange den maksimale kliniske eksponering for empagliflozin. Interstitielle celletumorer i testes blev observeret med en højere forekomst hos rotter ved 300 mg/kg/dag og 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 hunmus 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 tumorer virkningsmekanisme afhænger af hanmusens naturlige disponering for nyrepatologi og en metabolisk signalvej, der ikke afspejler menneskers. Hanmusenes nyretumorer betragtes ikke som værende relevante for mennesker.

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

I præ- og postnatale toksicitetsstudier hos rotter blev der observeret nedsat vægtøgning hos afkommet ved materielle 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 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosenatrium
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk

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

6.2 Uforligneligheder

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 den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grækenland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE 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 benefit/risk-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 filmovertrukne 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 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
14 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
60 x 1 filmovertrukne tabletter
70 x 1 filmovertrukne tabletter
90 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne 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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blistere (perforerede)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jardiance 10 mg tabletter
empagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

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

Jardiance 25 mg filmovertrukne 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 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
14 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
60 x 1 filmovertrukne tabletter
70 x 1 filmovertrukne tabletter
90 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne 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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blistere (perforerede)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jardiance 25 mg tabletter
empagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Jardiance 10 mg 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, 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.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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), natrium (salt) og vand i højere grad via urinen. Blodsukkertallet, som er for højt på grund af din type 2-diabetes, sænkes herved.

- 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 den eneste diabetesmedicin hos patienter, der ikke tåler metformin (en anden diabetesmedicin).
- Jardiance kan også bruges sammen med andre lægemidler mod diabetes – enten lægemidler, der tages gennem munden eller gives som indsprøjtning, herunder insulin.

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

- så I kan drøfte, hvad du kan gøre for at forebygge væskemangel (dehydrering).
- 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 væggtab, 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.

Fodpleje

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

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 "sulfonylurinostof". 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 blodsukkeret bedre. Det er vigtigt, at du overholder det diæt- og motionsprogram, som din læge har anbefalet, mens du tager Jardiance.

Hvis du har taget for meget Jardiance

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

Hvis du har glemt at tage Jardiance

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

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

Hvis du holder op med at tage Jardiance

Du må ikke holde op med at tage Jardiance uden først at have rådført dig med din læge. 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
- ørthed eller svimmelhed, når du rejser dig op
- besvimelse eller bevidsthedstab

Andre bivirkninger ved at tage Jardiance:

Almindelige

- svampeinfektion i skeden
- større vandladningsmængde eller hyppigere trang til at lade vandet
- kløe
- tørst
- blodprøver kan vise ændringer i blodets indhold af fedt (kolesterol)

Ikke almindelige

- besvær med eller smerte ved tømning af blæren
- blodprøver kan vise ændringer relateret til nyrefunktionen (kreatinin eller urinstof)
- blodprøver kan vise et forhøjet antal røde blodlegemer (hæmatokrit)

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 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:
 - tabletkerne: 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 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grækenland

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

Slovenija

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

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>.

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Natriumglukose-co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere anvendes sammen med diæt og motion hos type 2-diabetikere, enten alene eller i kombination med andre diabetesmidler.

I marts 2016 informerede indehaveren af markedsføringstilladelsen for canagliflozin EMA om en stigning til ca. det dobbelte i amputationer af nedre ekstremiteter hos canagliflozinbehandlede forsøgspersoner sammenholdt med placebo i virksomhedens igangværende undersøgelse af kardiovaskulære hændelser (CANVAS). Desuden havde en analyse af den igangværende undersøgelse af nyrehændelser (CANVAS-R) i en forsøgspopulation svarende til forsøgspopulationen i CANVAS vist en numerisk ubalance med hensyn til amputationshændelser.

På grundlag af de oplysninger, som EMA modtog, og alle de afblindede data for udfald og sikkerhed, som det uafhængige datamonitoreringsudvalg (IDMC; Independent Data Monitoring Committee) for CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne havde adgang til, anbefalede dette udvalg, at undersøgelsen fortsatte, at der blev iværksat foranstaltninger til at minimere denne risiko, og at forsøgspersonerne skulle informeres fyldestgørende om denne risiko.

Den 15. april 2016 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004; PRAC blev anmodet om at vurdere indvirkningen på benefit/risk-forholdet for canagliflozinholdige lægemidler samt vurdere, om der er tale om en klasseeffekt, ligesom PRAC senest den 31. marts 2017 skulle fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de relevante markedsføringstilladelser skal fastholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes, og hvorvidt det er nødvendigt med foreløbige foranstaltninger til at sikre en effektiv og sikker brug af disse lægemidler.

Der blev udsendt en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) den 2. maj 2016 for at gøre dem opmærksomme på, at der i en klinisk undersøgelse af canagliflozin er observeret en fordoblet forekomst af amputationer af nedre ekstremiteter (primært tær) ved brug af canagliflozin.; Desuden blev behovet for at rådgive patienterne om betydningen af almindelig forebyggende fodpleje understreget. Sundhedspersonerne blev i henvendelsen også opfordret til at overveje seponering af behandlingen hos patienter, der udvikler tilstande, som kan føre til amputation.

Desuden er PRAC af den opfattelse, at en klasseeffekt ikke kan udelukkes, idet alle SGLT2-hæmmere har den samme virkningsmekanisme, idet den mekanisme, der fører til en øget amputationsrisiko, ikke er kendt, og idet en underliggende årsag relateret til canagliflozinholdige lægemidler alene ikke kan identificeres på nuværende tidspunkt. Derfor anmodede Europa-Kommissionen den 6. juli 2016 PRAC om at udvide den igangværende procedure til at omfatte alle godkendte lægemidler i klassen af SGLT2-hæmmere.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Efter gennemgang af alle tilgængelige data var PRAC af den opfattelse, at de stadig flere data om amputationer i CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne bekræfter en øget risiko for amputation ved canagliflozin; det er usandsynligt, at den forskel i amputationsrisiko, der er observeret ved canagliflozin i forhold til placebo, er et tilfældigt fund. PRAC fandt også, at data om amputationshændelser i kliniske undersøgelser og overvågning efter markedsføring for dapagliflozin- og empagliflozinholdige lægemidler enten ikke er tilgængelige i samme grad som for canagliflozinholdige lægemidler, eller at der er begrænsninger i dataindsamlingen.

PRAC var endvidere af den opfattelse, at det ikke på nuværende tidspunkt er muligt at identificere en underliggende årsag til de observerede ubalancer i amputationsrisikoen, som specifikt kan henføres til canagliflozinholdige lægemidler og ikke til de andre lægemidler i klassen. Alle lægemidler i klassen har den samme virkningsmekanisme, og der er ingen bekræftet underliggende mekanisme, som er specifik for canagliflozin. Da virkningsmekanismen stadig ikke er kendt, vides det derfor ikke, hvilke patienter der er i risiko.

PRAC bemærkede, at den øgede amputationsrisiko indtil videre kun er konstateret for canagliflozin; en stor undersøgelse af kardiovaskulære udfald (DECLARE) er imidlertid stadig i gang for dapagliflozin, og amputationshændelser er ikke systematisk registreret i den store undersøgelse af kardiovaskulære udfald, der er gennemført med empagliflozin (EMPA-REG). Det er derfor ikke muligt på nuværende tidspunkt at fastslå, om den øgede amputationsrisiko er en klasseeffekt eller ej.

Efter gennemgang af de indsendte data og i lyset af ovenstående har PRAC konkluderet, at benefit/risk-forholdet for de ovenfor nævnte lægemidler fortsat er positivt, men at der er behov for ændringer i produktinformationen for alle godkendte SGLT2-hæmmere ved tilføjelse af oplysninger om risikoen for amputationer af nedre ekstremiteter samt tilføjelse af yderligere lægemiddelovervågning i risikostyringsplanen. CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne samt CREDENCE- og DECLARE-undersøgelserne afsluttes efter planen i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analyse af disse undersøgelser vil efter afblinding give yderligere oplysninger om benefit/risk-forholdet for SGLT2-hæmmere, især hvad angår risikoen for amputation af nedre ekstremiteter.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for så vidt angår de produkter, der er anført i bilag A
- PRAC gennemgik alle de data, der var indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse, i relation til risikoen for amputation af nedre ekstremiteter hos type 2-diabetikere i behandling med SGLT2-hæmmere
- PRAC fandt, at de tilgængelige data om amputation i CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne bekræfter, at behandling med canagliflozin kan bidrage til en øget risiko for amputation af nedre ekstremiteter, primært tær
- PRAC var også af den opfattelse, at virkningsmekanismen stadig ikke kendes, og at det derfor ikke er muligt at vide, hvilke patienter der er i risiko
- PRAC fandt, at det ikke på nuværende tidspunkt er muligt at identificere en underliggende årsag til de observerede ubalancer i amputationsrisikoen, som specifikt kan henføres til canagliflozinholdige lægemidler og ikke til de andre lægemidler i klassen
- PRAC bemærkede, at data om amputationshændelser i kliniske undersøgelser og overvågning efter markedsføring for dapagliflozin- og empagliflozinholdige lægemidler enten ikke er tilgængelige i samme grad som for canagliflozinholdige lægemidler, eller at der er begrænsninger i indsamlingen af data om disse hændelser
- PRAC var derfor af den opfattelse, at risikoen kan skyldes en mulig klasseeffekt
- Eftersom der ikke kunne identificeres nogen specifik risikofaktor, ud over generelle amputationsrisici, som muligvis kan bidrage til hændelserne, anbefalede PRAC som generelt

råd til forebyggelse af amputation, at patienter bør rådgives om almindelig forebyggende fodpleje og fastholdelse af passende hydrering

- PRAC var derfor af den opfattelse, at risikoen for amputation af nedre ekstremiteter bør tilføjes produktinformationen for alle de lægemidler, der er anført i bilag A, sammen med en advarsel, der gør sundhedspersoner og patienter opmærksomme på betydningen af almindelig forebyggende fodpleje. Advarslen for canagliflozins vedkommende omfatter også oplysning om, at det hos patienter, der udvikler tilstande, som kan føre til amputation, skal overvejes at seponere behandlingen. For så vidt angår canagliflozin bør amputation af nedre ekstremiteter (primært tær) også tilføjes produktinformationen som en bivirkning
- PRAC fandt også, at der bør indsamles yderligere oplysninger om amputationshændelser via forsøgsjournaler i kliniske undersøgelser, opfølgningsspørgeskemaer i forbindelse med hændelser efter markedsføring, brug af de almindelige foretrukne MedDRA-termer for tilstande, der kan føre til amputation, og relevante metaanalyser af store undersøgelser, herunder af kardiovaskulære udfald. Alle risikostyringsplaner bør opdateres i overensstemmelse hermed gennem en variationsansøgning, der skal indsendes senest én måned efter Europa-Kommissionens afgørelse.

PRAC konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for de i bilag A nævnte lægemidler indeholdende SGLT2-hæmmere fortsat er positivt, under forudsætning af at de vedtagne ændringer indarbejdes i produktinformationen, og at den supplerende lægemiddelovervågning indarbejdes i risikostyringsplanen.

PRAC konkluderede derfor, at der er behov for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de ovenfor nævnte lægemidler, der er anført i bilag A, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's anbefaling.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelse.

Overordnet konklusion

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy, forudsat at der foretages ovennævnte ændringer i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.